

Pequeño para Edad Gestacional: REPERCUSIONES EN EL ADULTO

**SERVEI DE PEDIATRIA
HNS. DE MERITXELL
ANDORRA. 26 MARÇ 2007**

ORIGEN PEDIATRICO DE LAS ENFERMEDADES DEL ADULTO

Genopatías

Enfermedades Maternas

Trastornos Placentarios

Factores Ambientales

Tipo de Alimentación

↑ Velocidad ganancia peso

Ambiente Obesogénico

Trastornos Hormonales

PERIODO
FETAL

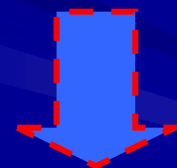
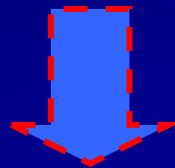
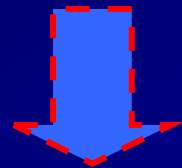
1-4 AÑOS

ADOLESCENCIA

RCIU
PREMATURIDAD

SOBREPESO
OBESIDAD

OBESIDAD
HIPERCORTISOLISMO
SOP
DIABETES 2



ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES:
Obesidad, Diabetes 2, Dislipemia, HTA, ECV

TEORIA DE LA PROGRAMACION DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO

La existencia de una noxa ó un estímulo que puedan afectar el crecimiento y desarrollo durante los “periodos críticos” de máxima replicación e hiperplasia celular de órganos y tejidos son capaces de producir una alteración permanente de su estructura y función y puede tener importantes consecuencias en la morbilidad y mortalidad futura de un individuo

ALAN LUCAS

TEORIA DEL ORIGEN FETAL DE LAS ENFERMEDADES DEL ADULTO

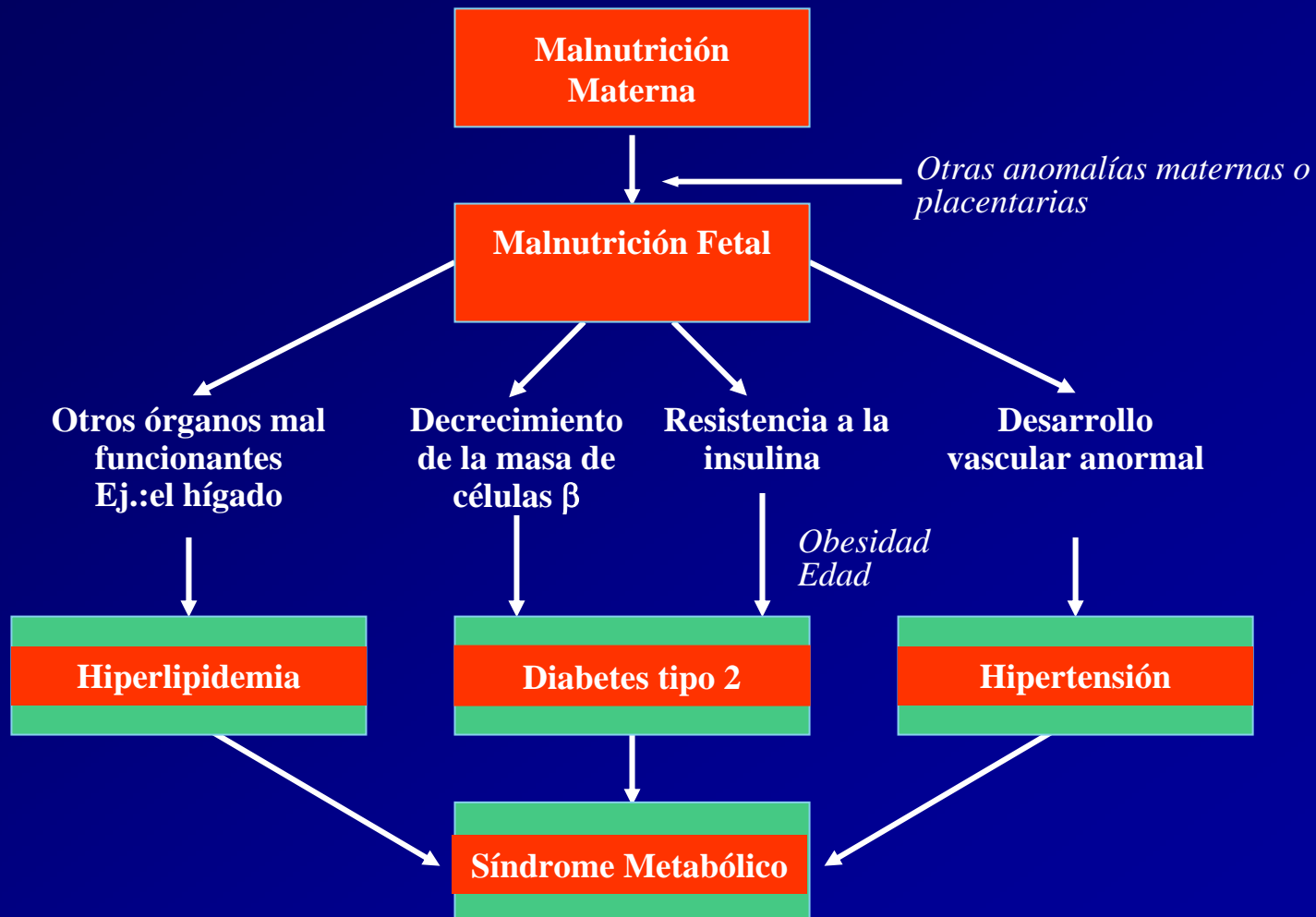
“PROGRAMMING”: condiciones desfavorables durante periodos críticos de la vida fetal, pueden alterar, temporal ó permanentemente, el desarrollo programado de sistemas fisiológicos reguladores del control endocrino-metabólico ó cardiovascular

-
- 15000 Adultos de ambos sexos
 - Nacidos entre 1911-1930 (Hetfordshire U.K.)
 - Historia clínica, Peso nacimiento y 1º año
 - Alimentación
 - Estudio de los supervivientes ó de los certificados de defunción

***ASOCIACION ENTRE BAJO PESO AL
NACIMIENTO Y EL DESARROLLO DE
ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN
AMBOS SEXOS***

David Barker and cols. Infant mortality, childhood nutrition and ischaemic heart disease in England and Wales. Lancet 1986,1:1977

ORIGENES FETALES DEL SINDROME METABOLICO



DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DE **LOS FETOS PEG**

1º) Identificar los verdaderos fetos PEG

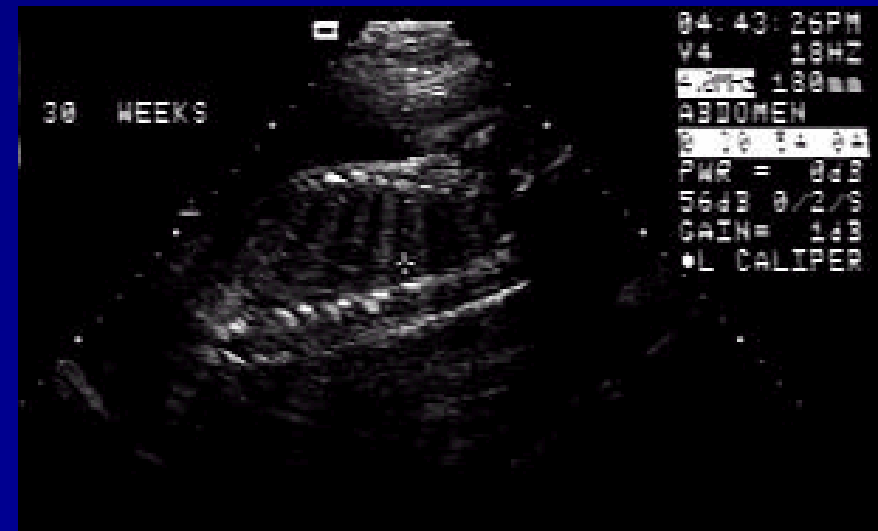
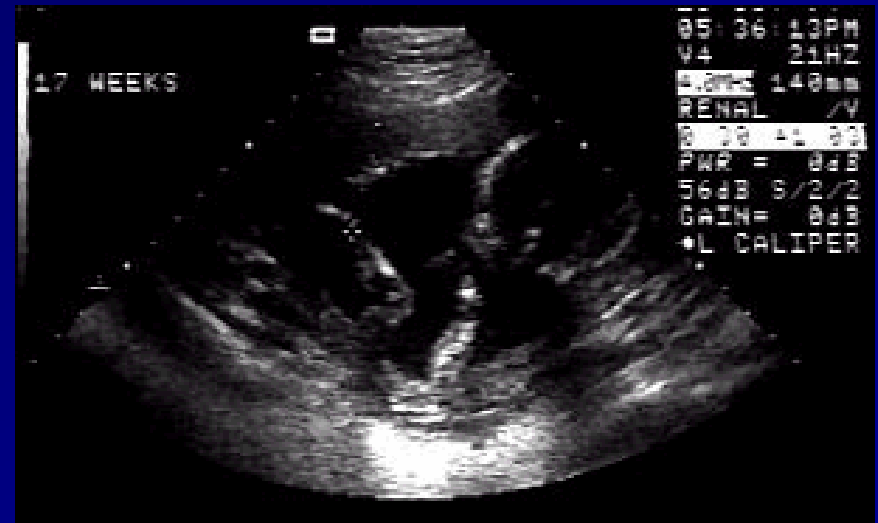
**2º) Seguimiento y optimización del
momento del parto**

DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DE LOS FETOS PEG

¿CIR? ¿PEG?

ECOGRAFIA PRENATAL: EDAD GESTACIONAL

- Basado en la medición de:
 - El diámetro biparietal
 - La longitud céfalo-caudal
 - La longitud del feto
 - La circunferencia abdominal
 - Alguna combinación de estas mediciones
- La precisión de la estimación varía según el tipo y el momento de las mediciones



PEG: SEGUIMIENTO PRENATAL

■ ESTUDIO HEMODINAMICO DOPPLER

- * A. Uterinas
- * A. Umbilical
- * A. Cerebral Media



- **Pretérmino** es todo recién nacido vivo con menos de 37 semanas de gestación, a partir del primer día de la última regla.
- **Recién nacido de bajo peso** es aquél con peso al nacimiento inferior a 2500 g. independientemente de la edad gestacional.
- **Recién nacido de muy bajo peso** es aquél con peso al nacimiento inferior a 1500 g, independientemente de la edad gestacional.

(OMS Expert Committee on Maternal and Child Health. Geneve 1961)

- * **Pretérmino:** menor de 37 semanas de gestación.
- * **Término:** de 37 a 41 semanas de gestación.
- * **Postérmino:** mayor de 42 semanas de gestación.

Pequeño para la edad gestacional: Peso y/ó Talla < Percentil 10

Adecuado a la edad gestacional: Peso y/ó Talla entre Percentil 10-90

Grande para la edad gestacional: Peso y/ó Talla > Percentil 90

(Comité de expertos sobre Crecimiento Fetal de la Academia Americana de Pediatría 1967)

■ Apropriado para la edad gestacional (AGA)

- Peso y longitud al nacer entre ± 2 DE de la media para la edad gestacional

■ Pequeño para la edad gestacional (SGA-PEG)

- Peso y/o longitud al nacer al menos 2 DE por debajo de la media para la edad gestacional
- Otras definiciones
 - Peso al nacer < 2.500 g, edad gest. ≥ 37 sem.
 - Peso y/o longitud al nacer inferior al 3er, 5º o 10º percentil para la EG
 - Índice ponderal inferior a -2 DE

CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETARDADO (CIR)

- **CIR simétrico:** peso, altura y perímetro craneal proporcionalmente inferior al estándar normal para la edad gestacional, con un índice ponderal* normal.
- **CIR asimétrico:** peso desproporcionadamente inferior al estándar normal para la edad gestacional, con relativa conservación de la altura y el perímetro craneal. Índice ponderal* bajo.

*I.Ponderal: $\text{Peso(g)} \times 100 / \text{longitud (cm)}^3$

■ Bajo peso al nacer (el 59% son SGA)

- Bajo: <2.500 g
- Muy bajo: <1.500 g
- Extremadamente bajo: <1.000 g

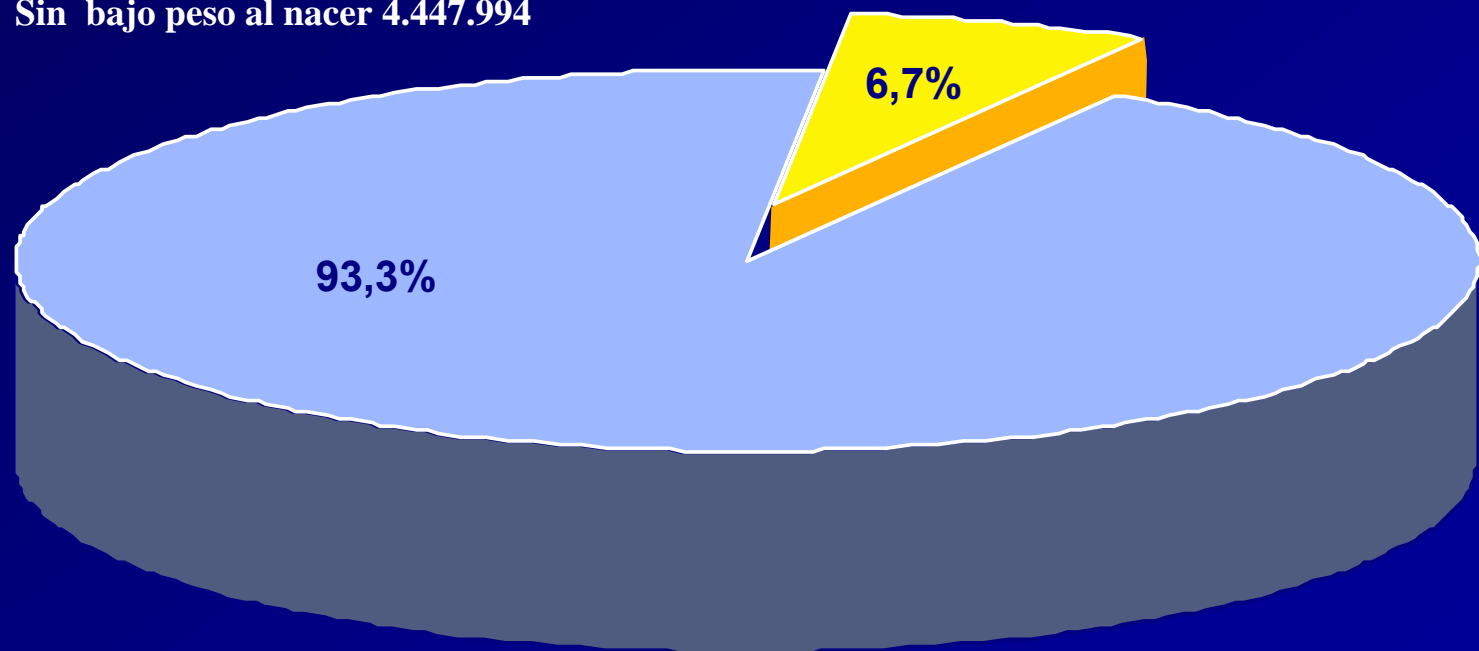
■ Prematuridad

- Pretérmino: 32/33–36 semanas
(12% son SGA)
- Muy pretérmino: <32/33 semanas
(15% son SGA)

Peso al nacer de nacidos vivos: extraído de 19 países europeos, año 2000

■ Bajo peso al nacer 319.826 (<2500 gr.)

■ Sin bajo peso al nacer 4.447.994



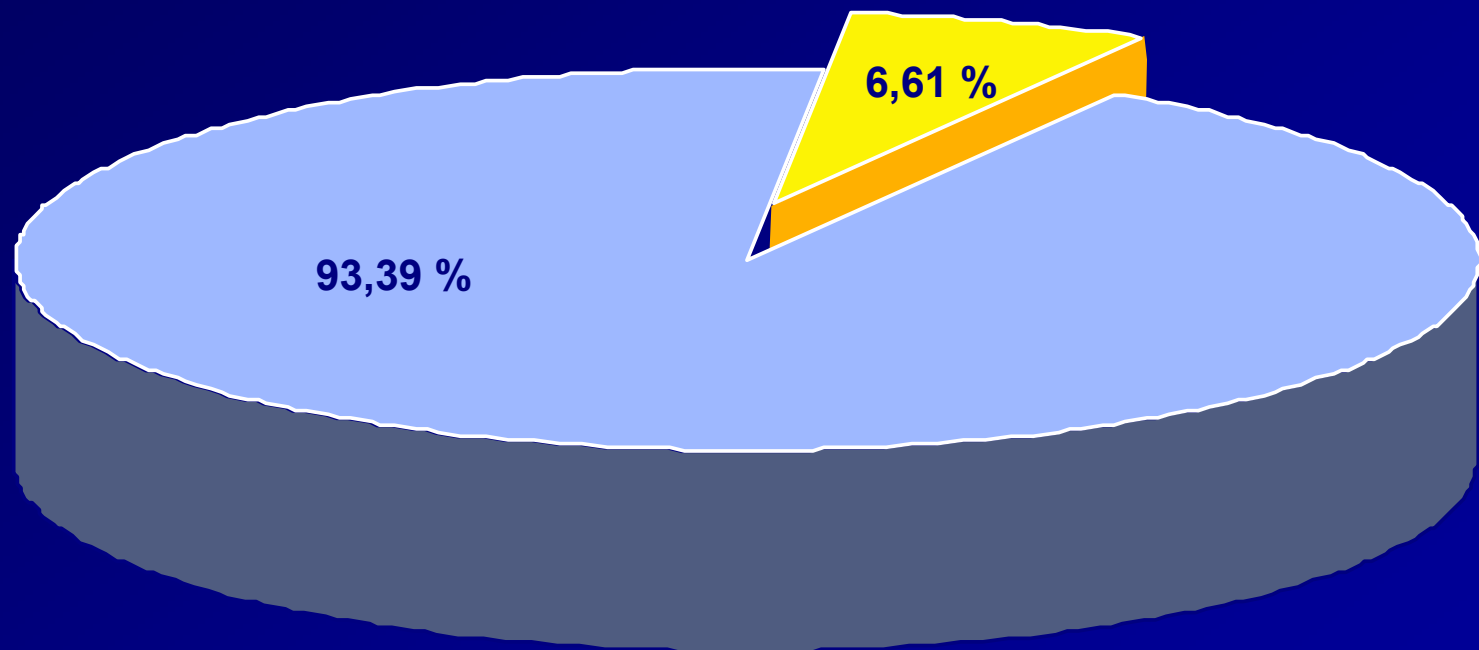
Peso al nacer de nacidos vivos: extraído de 19 países europeos, año 2000

País	Nacimientos anuales*	% BPN +
Andorra	800	6,61
Austria	74.000	7,0
Bélgica	105.000	8,0
Bulgaria	62.000	9,0
Dinamarca	63.000	6,0
España	390.000	6,0
Federación Rusa	1.236.000	7,0
Francia	732.000	5,7
Finlandia	54.000	6,0
Grecia	97.000	7,0
Hungría	92.000	9,0
Irlanda	56.000	4,0
Italia	511.000	6,0
Noruega	55.000	5,0
Portugal	113.000	7,0
Reino Unido	668.000	7,0
República Checa	88.000	6,0
Rumanía	232.000	8,7
Suecia	78.000	4,0
Suiza	67.000	6,0

Pes al naixement de recent nascuts vius: ANDORRA (2000-2007)

■ Baix pes al naixement: 389 (<2500 gr.)

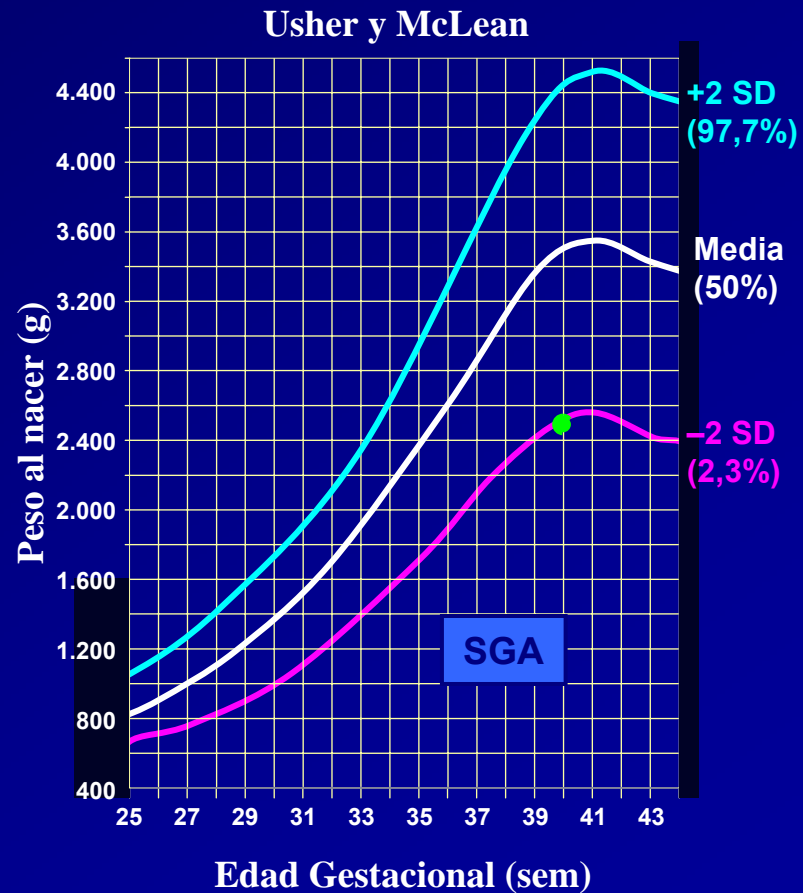
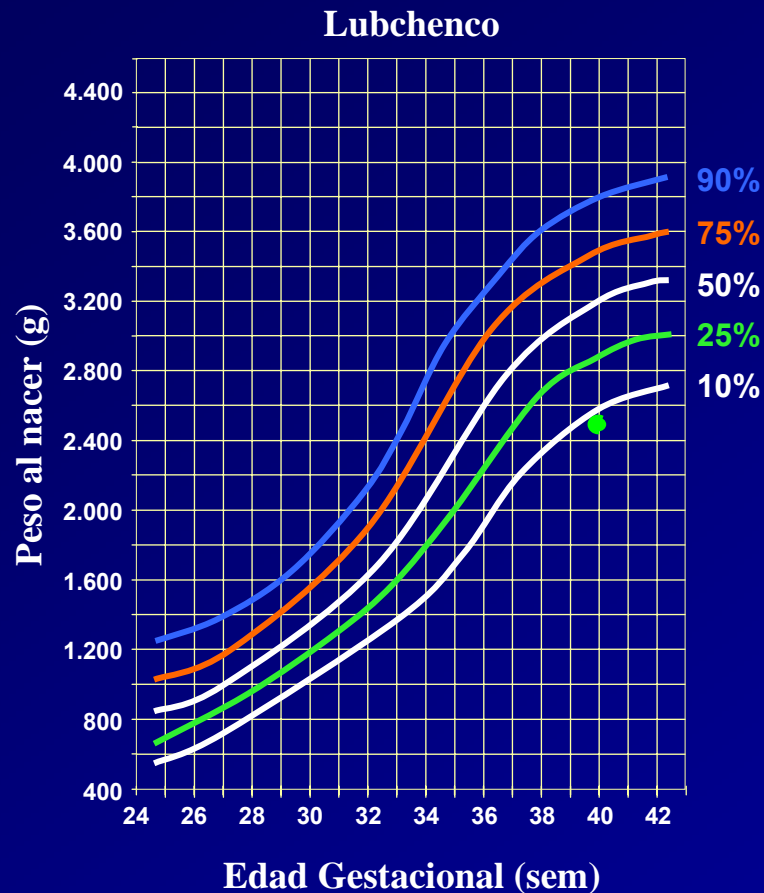
■ Sense baix pes al naixement: 5.878



**Peso y/o Talla al nacimiento menor
ó igual a dos desviaciones estándar
por debajo de la media para su
sexo y edad gestacional ($\leq - 2\text{SDS}$)
o percentil 3 de las gráficas de
referencia**

- Lubchenco (1963-66)
- User-McLean (1969)
- Gairdner-Pearson (1971)
- Delgado-Beltrán (1996)
- Rodríguez-García (2002)
Longitudinal.
- Carrascosa (2004)

Curvas de crecimiento en US: Lubchenco vs Usher y McLean



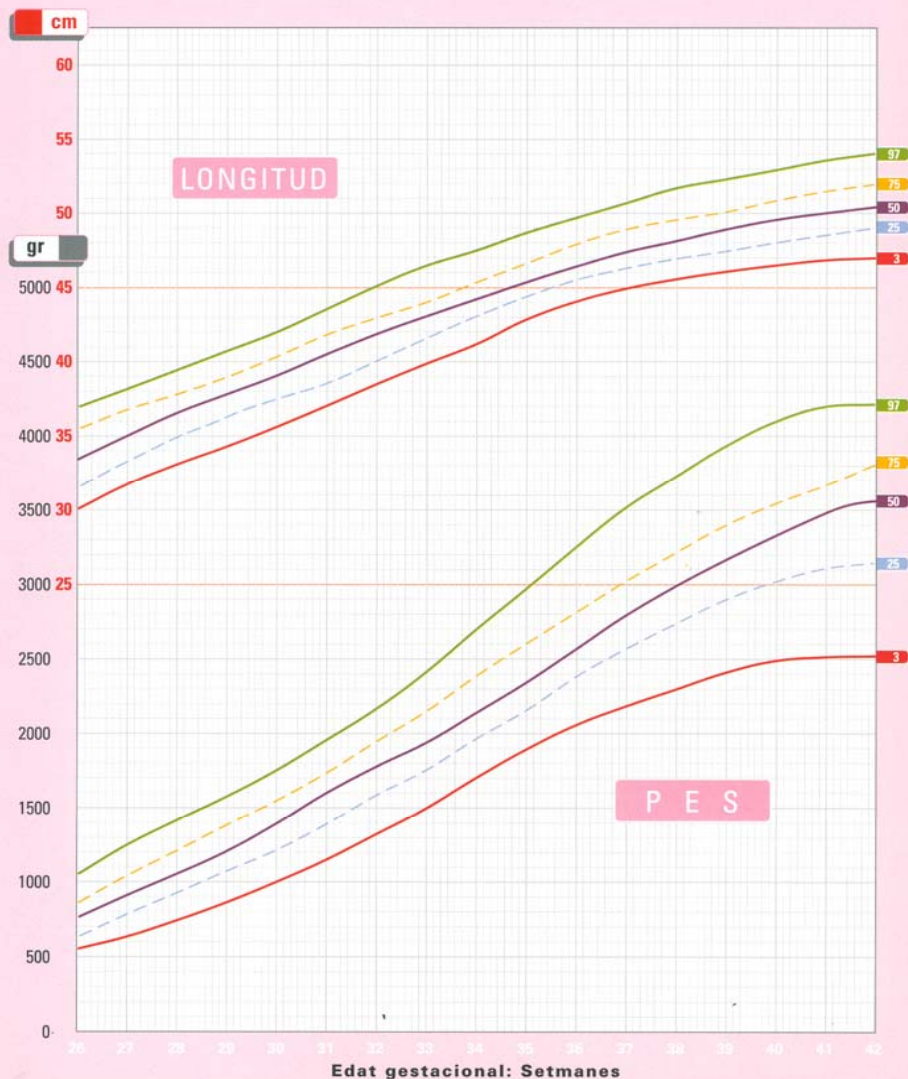
Lubchenco LO et al. *Pediatrics*. 1963;32:793.

Usher R, McLean F. *J Pediatr*. 1969;74:901.

NOUNATS NENES

GRÀFIQUES DE CREIXEMENT

Nom:	Data de Naixement:
1er Cognom:	/ /
2on Cognom:	/ /

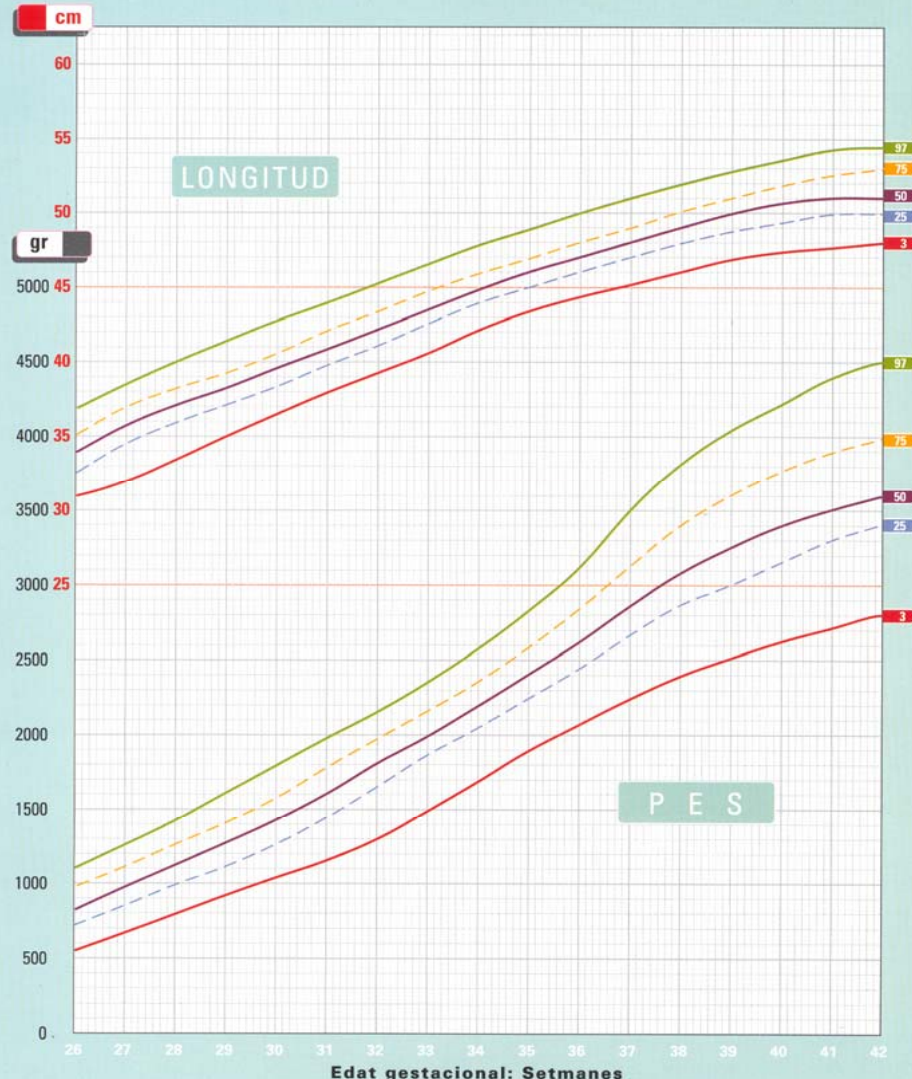


Carrascosa A., Copil A., Yeste D., Almar J., Salcedo S., Gussinyè M.

NOUNATS NENS

GRÀFIQUES DE CREIXEMENT

Nom:	Data de Naixement:
1er Cognom:	/ /
2on Cognom:	/ /



Carrascosa A., Copil A., Yeste D., Almar J., Salcedo S., Gussinyè M.

PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL

- 3-10% de los Recién Nacidos
 - Etiologia heterogenea
 - ¡Una de las causas más frecuentes de hipocrecimiento evolutivo! (20%)
-

ETIOPATOGENIA PEG

- **Factores hormonales y de crecimiento**
 - **Factores maternos, placentarios y fetales**
 - **Factores genéticos**
-

PEG

```
graph TD; PEG[PEG] --> ETIOLOGIA[ETIOLOGIA]; ETIOLOGIA --> MATERNA[MATERNA]; ETIOLOGIA --> FETAL[FETAL]; ETIOLOGIA --> UTERO-PLACENTA[UTERO-PLACENTA]; MATERNA --> M1[*Constitucionales]; MATERNA --> M2[*Generales]; MATERNA --> M3[*Nutricionales]; MATERNA --> M4[*Ambientales]; MATERNA --> M5[*Tóxicos]; MATERNA --> M6[*Enfermedades crónicas]; FETAL --> F1[*Cromosomopatias]; FETAL --> F2[*S. Malformativos]; FETAL --> F3[*Infecciones intrauterinas]; FETAL --> F4[*Gemelaridad]; FETAL --> F5[*Hormonales]; FETAL --> F6[*Factores de crecimiento]; UTERO-PLACENTA --> U1[*Malformaciones uterinas]; UTERO-PLACENTA --> U2[*Tumores]; UTERO-PLACENTA --> U3[*Pat. Umbilical]; UTERO-PLACENTA --> U4[*F.de crecimiento placent.];
```

ETIOLOGIA

MATERNA

- *Constitucionales**
- *Generales**
- *Nutricionales**
- *Ambientales**
- *Tóxicos**
- *Enfermedades crónicas**

FETAL

- *Cromosomopatias**
- *S. Malformativos**
- *Infecciones intrauterinas**
- *Gemelaridad**
- *Hormonales**
- *Factores de crecimiento**

UTERO-PLACENTA

- *Malformaciones uterinas**
- *Tumores**
- *Pat. Umbilical**
- *F.de crecimiento placent.**



CROMOSOMOPATIAS

- **Trisomías: 13, 18, 21**
 - **Deleciones de los cromosomas 4, 5, 13 y 18.**
 - **Síndrome de Turner**
 - **Cromosoma 15 en anillo**
 - **Disomia uniparental paterna del cromosoma 6**
 - **Disomia uniparental materna del cromosoma 6**
-

SINDROMES DISMORFICOS

- Bloom
 - Dodowitz
 - Johanson-Blizzard
 - Rubinstein-Taybi
 - Sechel
 - Smith-Lemli Opitz
 - Williams-Beuren
 - Silver-Russell
 - Noonan
-

SINDROME DE SILVER RUSSELL

- **Facies triangular**
- **Frente amplia**
- **Micrognatia**
- **Pabellones auriculares anómalos**
- **Sindactilia**
- **Hipospadia, criptorquidia**
- **Retraso mental**
- **Asimetría corporal**





FACTORES GENETICOS

```
graph TD; FG[FACTORES GENETICOS] --> F[FETO]; FG --> P[PLACENTA]; FG --> M[MADRE]; F --> F1[IGF,IGFBP]; F --> F2[IGF-II, EGF]; F --> F3[Factores de crecimiento]; F --> F4[GH hipofisaria]; F --> F5[Lactogeno placentario]; F --> F6[Insulina]; F --> F7[Estrogenos]; F --> F8[Andrógenos]; F --> F9[T3, T4]; F --> F10[O2, nutrientes]; P --> P1[GH placentaria]; P --> P2[Lactogeno placentario]; P --> P3[IGF-I, EGF]; P --> P4[Estrógenos]; P --> P5[Nutrientes]; P --> P6[Oxigeno]; P --> P7[Homeostasis fetal]; M --> M1[GH hipofisaria]; M --> M2[GH placentaria]; M --> M3[Lactogeno placentario]; M --> M4[Insulina]; M --> M5[IGF,I IGF-II, GFBP]; M --> M6[Estrógenos]; M --> M7[T3, T4]; M --> M8[nutrientes]; M --> M9[Crecimiento uterino]; F1 --> CF[CRECIMIENTO FETAL]; F2 --> CF; F3 --> CF; F4 --> CF; F5 --> CF; F6 --> CF; F7 --> CF; F8 --> CF; F9 --> CF; F10 --> CF; P1 --> CF; P2 --> CF; P3 --> CF; P4 --> CF; P5 --> CF; P6 --> CF; P7 --> CF; M1 --> CF; M2 --> CF; M3 --> CF; M4 --> CF; M5 --> CF; M6 --> CF; M7 --> CF; M8 --> CF; M9 --> CF;
```

FETO

IGF,IGFBP

IGF-II, EGF

Factores de crecimiento

GH hipofisaria

Lactogeno placentario

Insulina

Estrogenos

Andrógenos

T3, T4

O2, nutrientes

PLACENTA

GH placentaria

Lactogeno placentario

IGF-I, EGF

Estrógenos

Nutrientes

Oxigeno

Homeostasis fetal

MADRE

GH hipofisaria

GH placentaria

Lactogeno placentario

Insulina

IGF,I IGF-II, GFBP

Estrógenos

T3, T4

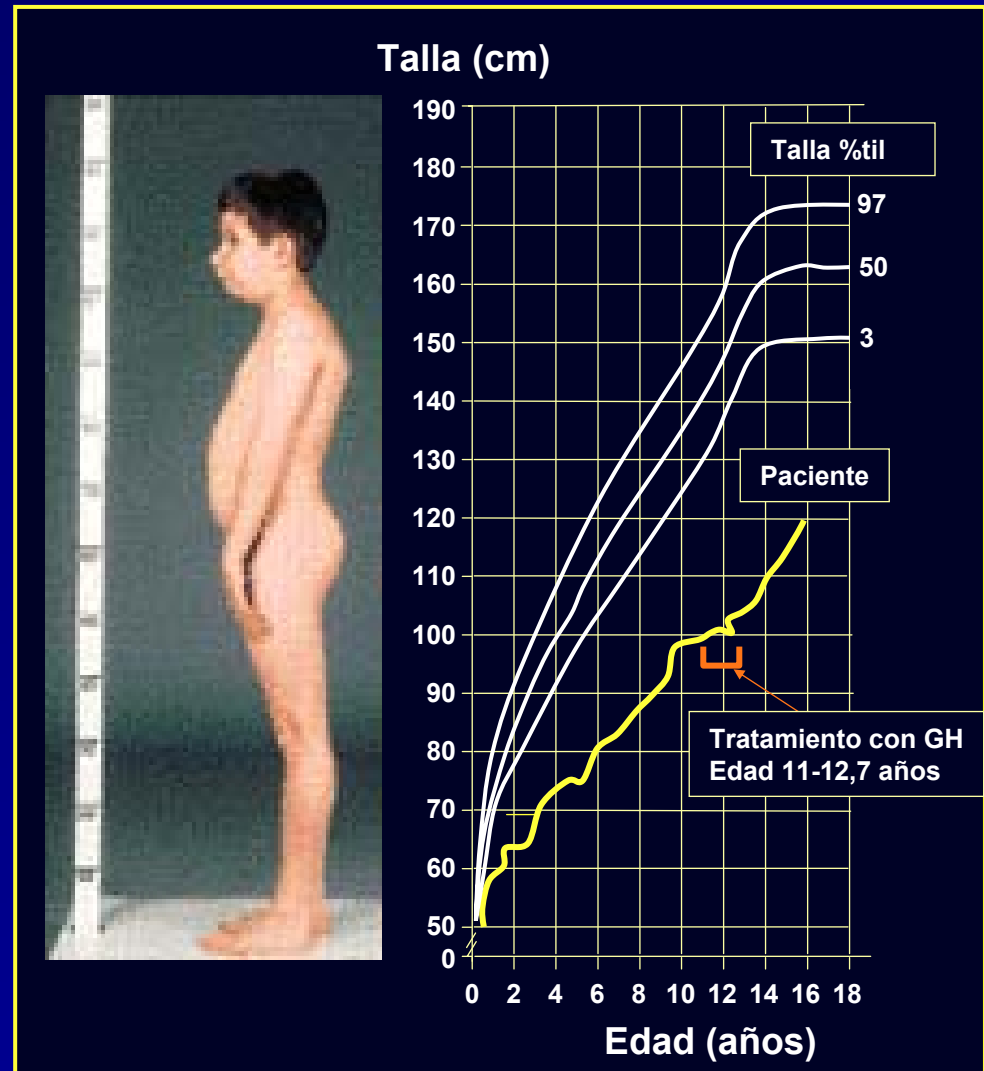
nutrientes

Crecimiento uterino

CRECIMIENTO FETAL

PEG Y RETRASO CRECIMIENTO POSTNATAL POR DELECCION DEL GEN IGF-1

- Paciente de 15 años con defecto severo del crecimiento pre y postnatal con delección parcial homocigótica del gen IGF-1
- Ausencia de respuesta al tratamiento con hGH administrado desde los 11 a los 12,7 años



FACTORES GENETICOS

- Los estudios epidemiológicos muestran que los factores genéticos justifican el 30%-80% de la variación el peso al nacer
 - genes fetales responsables en el 18%-69,4%
 - genes paternos responsables en el 3%-20%
 - genes placentarios habitualmente iguales a los genes fetales, en mosaico en el 1%-2%
- Cada vez hay más evidencias acerca de la influencia de algunos genes candidatos, en el tamaño al nacer

CONDICIONES DESFAVORABLES

INSULINORESISTENCIA

The diagram illustrates the progression of insulin resistance. A yellow box labeled 'CONDICIONES DESFAVORABLES' has an arrow pointing to the word 'RESISTENCIA' in the main title 'INSULINORESISTENCIA'. Another yellow box labeled 'RESISTENCIA HORMONAL MULTIPLE' has an arrow pointing to the same word 'RESISTENCIA'. A third yellow box, partially visible and labeled 'NO ES "HORMONAL"', also has an arrow pointing to 'RESISTENCIA'. A fourth yellow box, labeled 'E O FENOMENO NATURAL?', is positioned above the word 'RESISTENCIA' and has an arrow pointing to it. The main title 'INSULINORESISTENCIA' is written in large, bold, white capital letters with a blue outline.

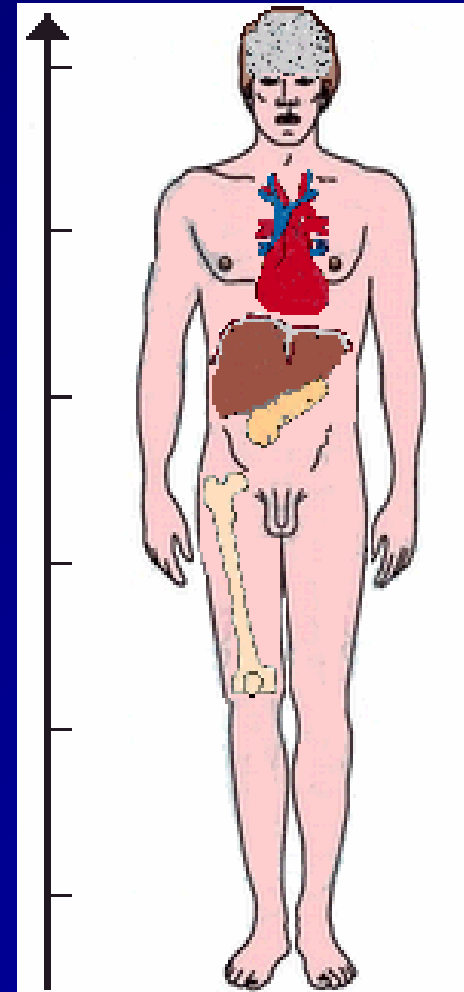
RESISTENCIA HORMONAL MULTIPLE

Barker y cols. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. Lancet 1993; 341:938-41

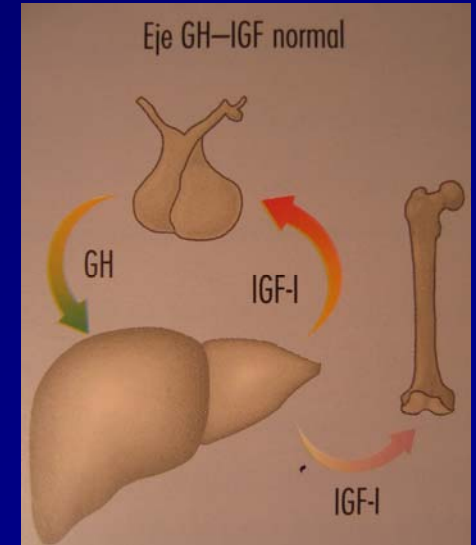
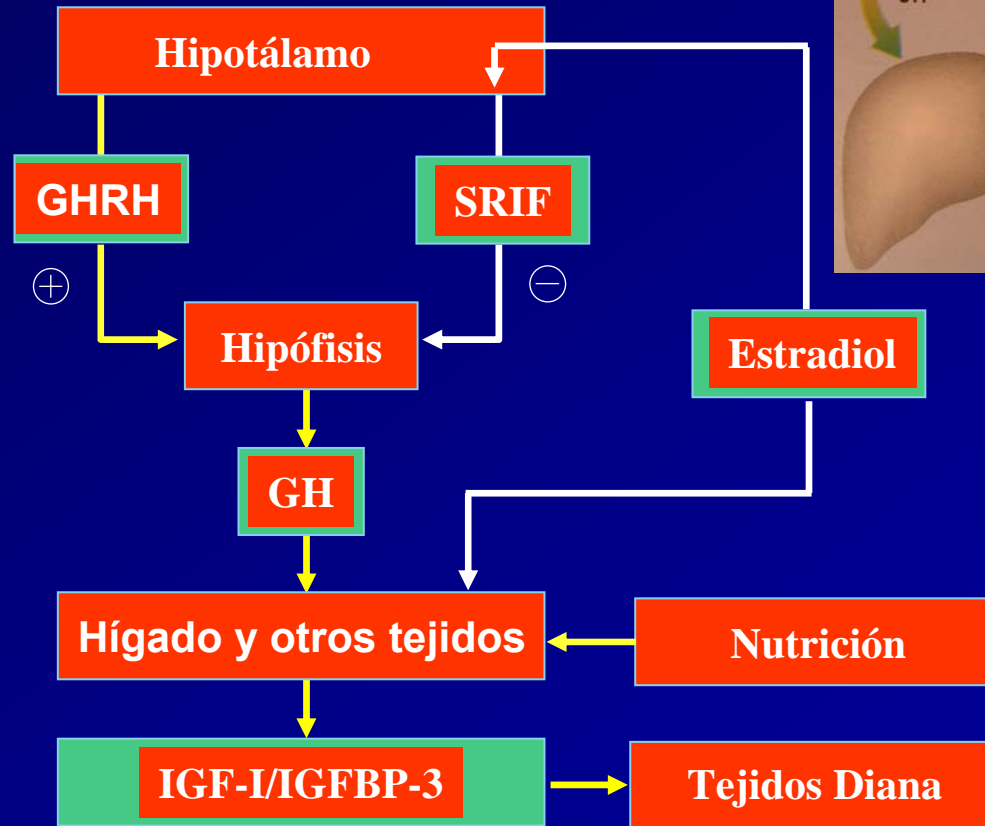
CONSECUENCIAS DE NACER PEG

Las consecuencias de nacer PEG se manifiestan a lo largo de la vida y afectan a numerosos sistemas y procesos:

- *Crecimiento*
- *Desarrollo cerebral*
- *Cardiovascular*
- *Hepático/pancreático*
- *Esquelético*
- *Gonadal y Suprarrenal*



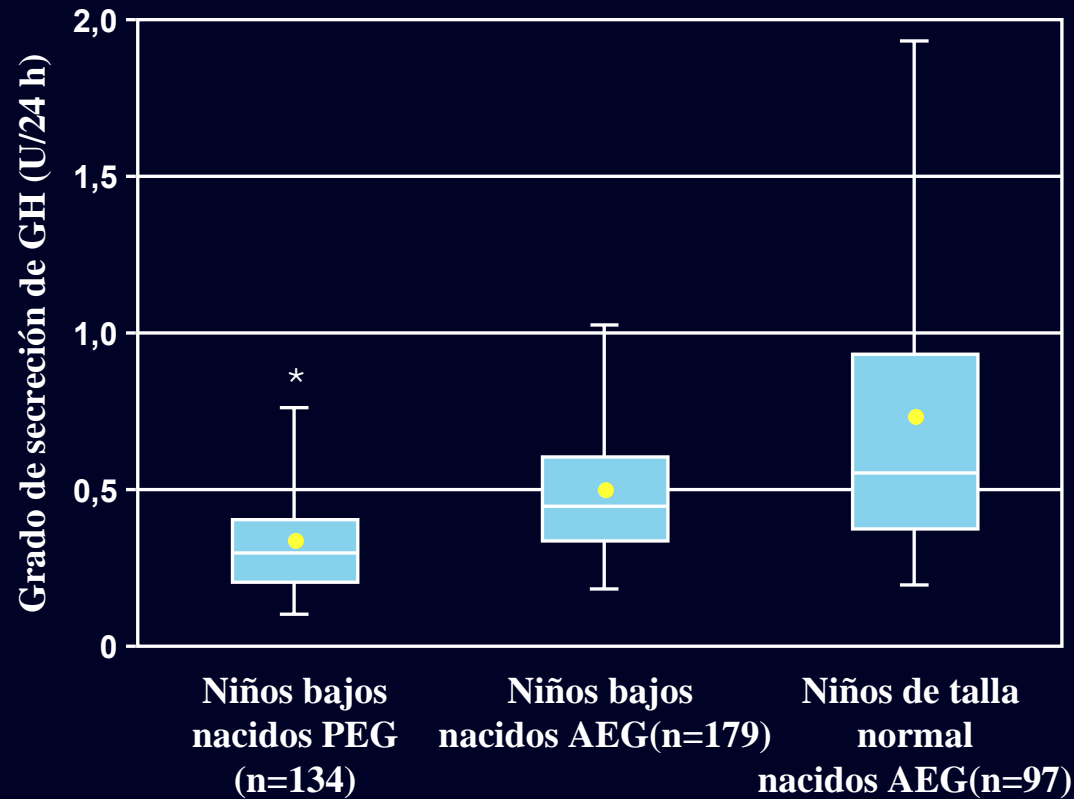
EJE GH/IGF-1



-GHRH=hormona liberadora de GH.
 -SRIF=factor inhibidor de la secreción de somatotropina.

Thorner MO et al. *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998:249.

SECRECION DE GH EN NIÑOS PREPUBERALES BAJOS Y PEG



* $P < 0,01$ vs bajos AGA, $P < 0,001$ vs talla normal AGA.

CRECIMIENTO NATURAL PEG

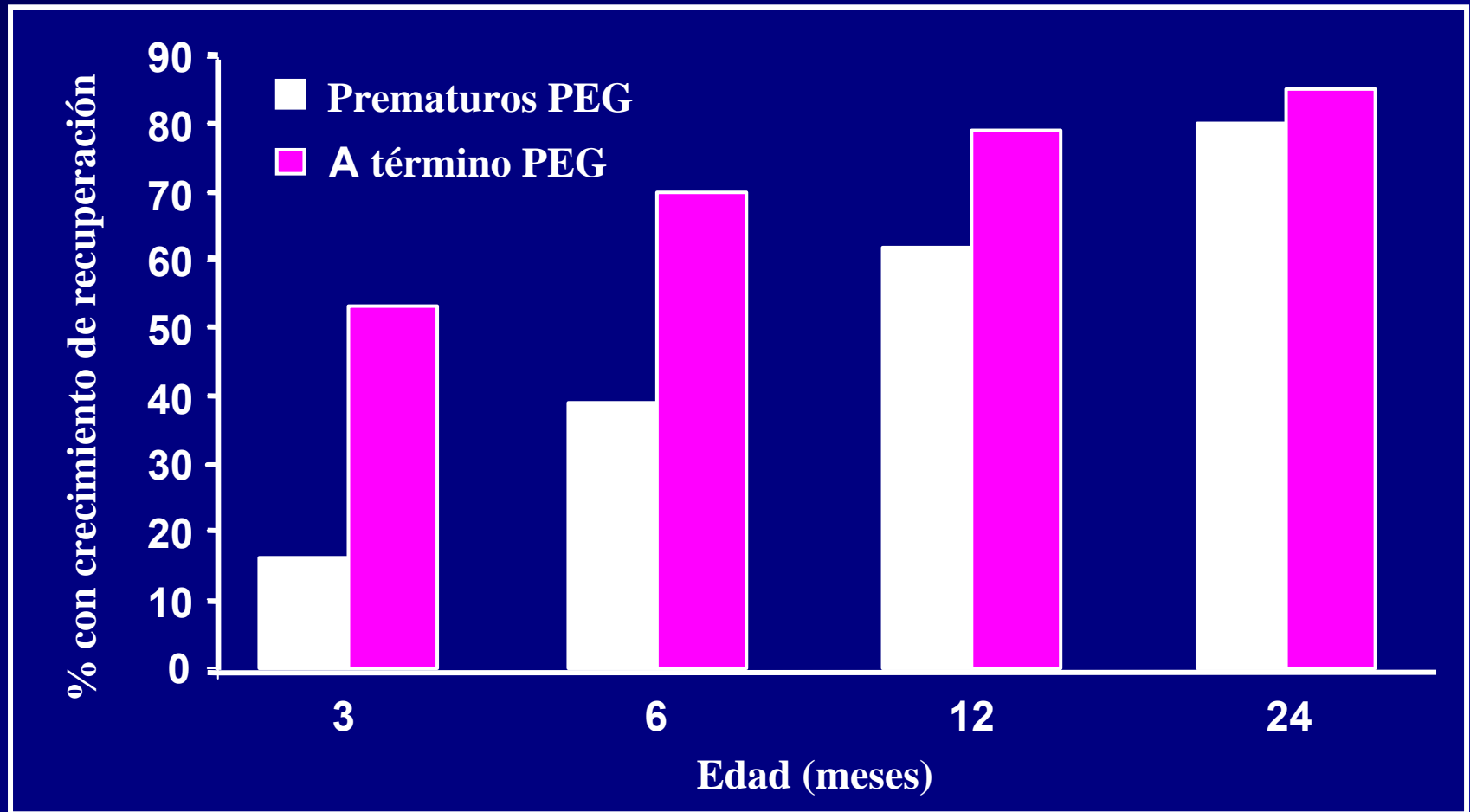
- Aproximadamente el 90% de los niños habrá alcanzado un crecimiento de recuperación a los 2 años
 - Los niños que no alcanzan un crecimiento de recuperación corren un alto riesgo de permanecer bajos a lo largo de la infancia y en su talla definitiva
 - Aproximadamente el 8% de todos los niños que nacieron PEG serán adultos bajos
-

PEG: CRECIMIENTO RECUPERADOR ESPONTANEO

- **85-90 % (Catch-up)**
- **Entre 6-9 meses. Raro después de los 4 años**
- **Condiciones postnatales de nutrición y salud**
- **Correlación con talla genética (s.t. talla materna)**
- **Longitud al nacer (asimétricos)**



PORCENTAJE DE NIÑOS PEG CON CRECIMIENTO POSTNATAL DE RECUPERACION

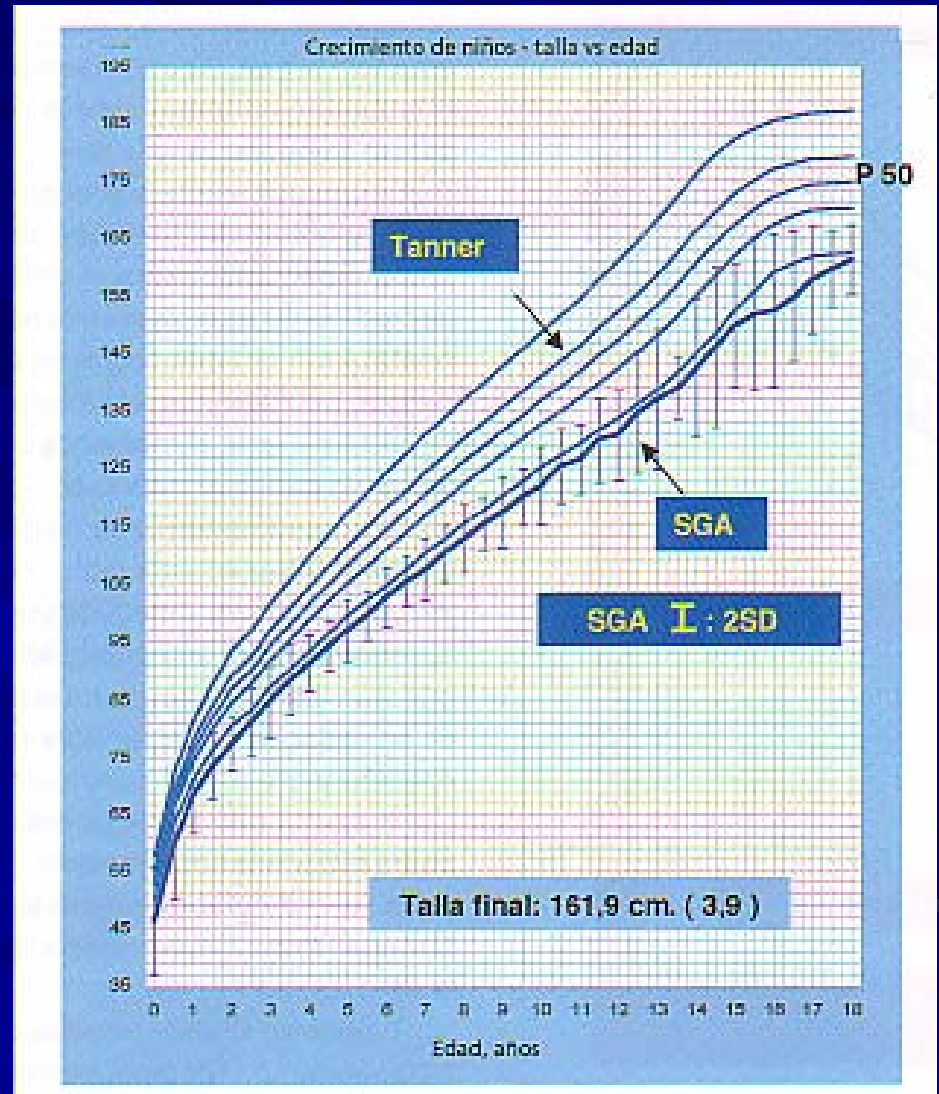


CRECIMIENTO DE RECUPERACION

- >90% de los niños sanos nacidos PEG conseguirán recuperación de la talla
- El crecimiento de recuperación es difícil de alcanzar si no se ha conseguido a la edad de 2–3 años (con la excepción de nacimientos muy prematuros)
- Los niños PEG y que no recuperan representan el 21% de los niños bajos pre-puberales
- Adultos bajos:
 - 22% con corta longitud al nacer
 - 14% bajo peso al nacer

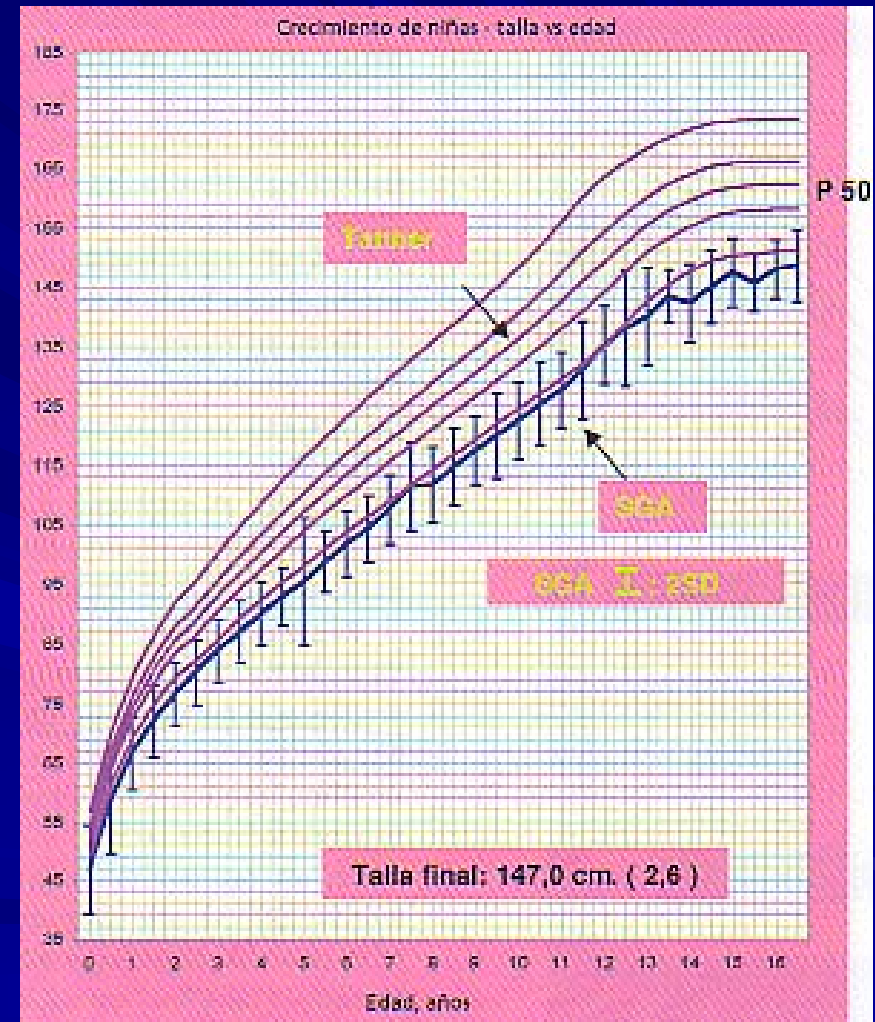
PEG sin Crecimiento recuperador: CRECIMIENTO POSTNATAL

- 1- Velocidad crecimiento anual normal
- 2- Maduración ósea retrasada hasta 9-10 años
- 3- Aceleración maduración ósea a partir 10 a
- 4- NO aplicables métodos de previsión talla adulta



PEG sin Crecimiento recuperador: CRECIMIENTO POSTNATAL

- 5- Pubertad a edad normal(?)
- 6- Brote puberal de < intensidad
- 7- Ausencia de recuperación puberal
- 8- Talla final claramente más baja



PEG:

**CRECIMIENTO
RECUPERADOR POSTNATAL
PRECOZ FUNDAMENTAL**

PEG:

**CRECIMIENTO RECUPERADOR:
85-90 %**

Principal: 6 primeros meses

**IMPROBABLE DESPUÉS
DE 2 AÑOS DE EDAD**

CONSECUENCIAS DE NACER PEG NO LIGADAS AL CRECIMIENTO

- Desarrollo intelectual deteriorado y deficiencias psicológicas y funcionales
 - Anomalías del metabolismo de la insulina
 - Posibilidad de desarrollar síndrome metabólico
 - Hipertensión
 - Hiperlipidemia
 - Diabetes mellitus tipo 2
 - Obesidad
 - Hiperandrogenismo
-

CONSECUENCIAS DE NACER PEG NO LIGADAS AL CRECIMIENTO

- Desarrollo intelectual deteriorado y deficiencias psicológicas y funcionales
 - Anomalías del metabolismo de la insulina
 - Posibilidad de desarrollar síndrome metabólico
 - Hipertensión
 - Hiperlipidemia
 - Diabetes mellitus tipo 2
 - Obesidad
 - Hiperandrogenismo
-

PEG. Deficiencias cognitivas

Disminución perímetro craneal (<31 cm)



impacto sobre CI

Deficientes resultados académicos a los 5,10 y 16 años en relación nacidos AEG

Menores logros académicos y cualificación profesional en relación nacidos AEG

Strauss RS. Dietz WH. J Pediatr 1998; 133: 67-72

Strauss RS. JAMA 2000; 283: 625-632

PEG: DESARROLLO INTELECTUAL

El PEG tiene poco impacto sobre la inteligencia o desarrollo motor excepto cuando se asocia a disminución aguda del perímetro craneal

DESARROLLO DE LOS NACIDOS **ATERMINO CON BAJO PESO,** **ALOS 7 AÑOS**

	Cohorte Poblacional		
	Normal	CIR	Δ
CI (Wechsler)	96,8 \pm 14,8 (n=32.365)	90,6 \pm 14,8 (n=1.921)	6,2 $p<0,001$
Bender- Gestalt	62,3 \pm 13,8 (n=31.837)	57,3 \pm 13,9 (n=1.871)	5,0 $p<0,001$

RESULTADOS ACADÉMICOS A **LOS 5 Y 10 AÑOS**

Variable	AEG	PEG	Valor <i>p</i>
Calificación en las pruebas estandarizadas Resultados a los 5 años			
Copia de modelos	4,8	4,1	<0,001
Prueba de perfil	7,0	6,5	<0,01
Dibujo de figuras	10,5	9,8	<0,001
Prueba de vocabulario	37,7	32,4	<0,001
Calificación en las pruebas estandarizadas Resultados a los 10 años			
Lectura	85,5	85,6	0,76
Ortografía	70,2	66,3	<0,001
Vocabulario	56,7	54,3	<0,001
Evaluación del profesor			
Conocimiento general			
% por encima de la media	31	21	<0,001
% por debajo de la media	26	35	<0,001

RESULTADOS ACADÉMICOS A **LOS 16 AÑOS**

Variable	AGA	SGA	Valor <i>p</i>
Calificación en las pruebas estandarizadas Resultados a los 16 años			
Ortografía / reconocimiento de palabras	82,4	82,0	0,52
Vocabulario	56,7	52,3	<0,001
Evaluación del profesor			
% de nivel escolar de matemáticas superior	28	16	<0,001
% de nivel escolar de matemáticas inferior	17	29	<0,001
Capacidad académica			
Capacidad académica máxima*	20	13	<0,01
Capacidad académica mínima**	4	10	<0,001

* Por encima del percentil 1 de la clase.

** Por debajo del percentil 15 de la clase.

Strauss RS. *JAMA*. 2000; 283:625.

RESULTADOS FUNCIONALES

A LA EDAD DE 26 AÑOS

Variable	AGA	SGA	<i>p</i> Value
Edad de finalización escolar (años)	18,4	17,8	NS[†]
Desempleo (%)	4,1	4,8	NS
Horas trabajadas/semana	4,5	40,1	NS
Profesionales/Directivos (%)	16,4	8,7	<0,01
Trabajo manual, no cualificado/ Semicualificado (%)	27,8	34,3	<0,05
Ingresos semanales (£)	206	185	<0,01
Casados (%)	34	36	NS
Grado satisfacción con la vida (escala de 1-9)	6,9	6,8	NS
Talla SDS	0,08	-0,55	<0,001
Discapacidades corto o largo plazo (%)	1,4	2,7	<0,05

*Adaptado según la clase social, económica, familiar, región nacimiento, género y sufrimiento fetal o neonatal

[†]NS = no significativo.

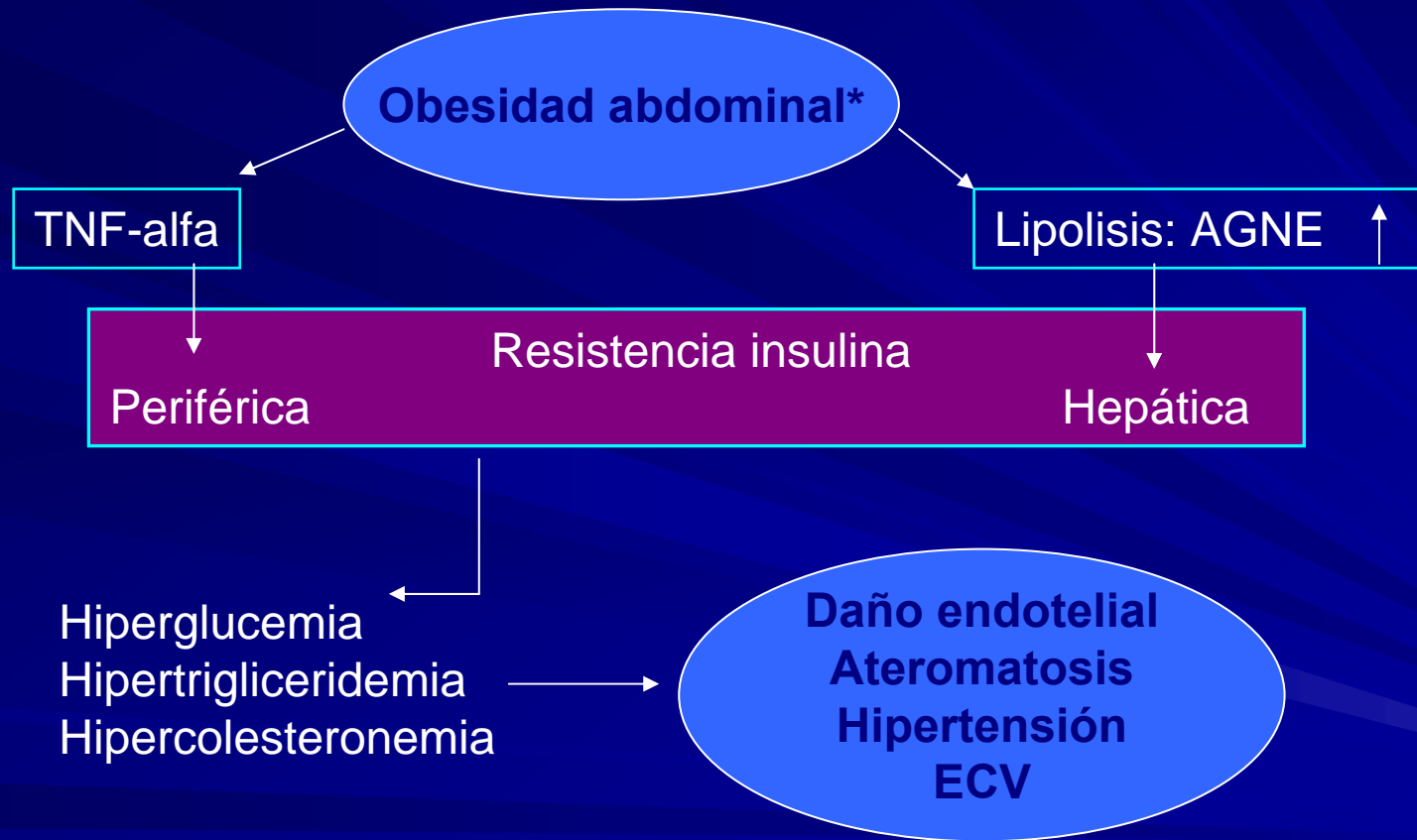
Strauss RS. *JAMA*. 2000;283:625.

CONSECUENCIAS DE NACER PEG NO LIGADAS AL CRECIMIENTO

- Desarrollo intelectual deteriorado y deficiencias psicológicas y funcionales
 - Anomalías del metabolismo de la insulina
 - Posibilidad de desarrollar síndrome metabólico
 - Hipertensión
 - Hiperlipidemia
 - Diabetes mellitus tipo 2
 - Obesidad
 - Hiperandrogenismo
-

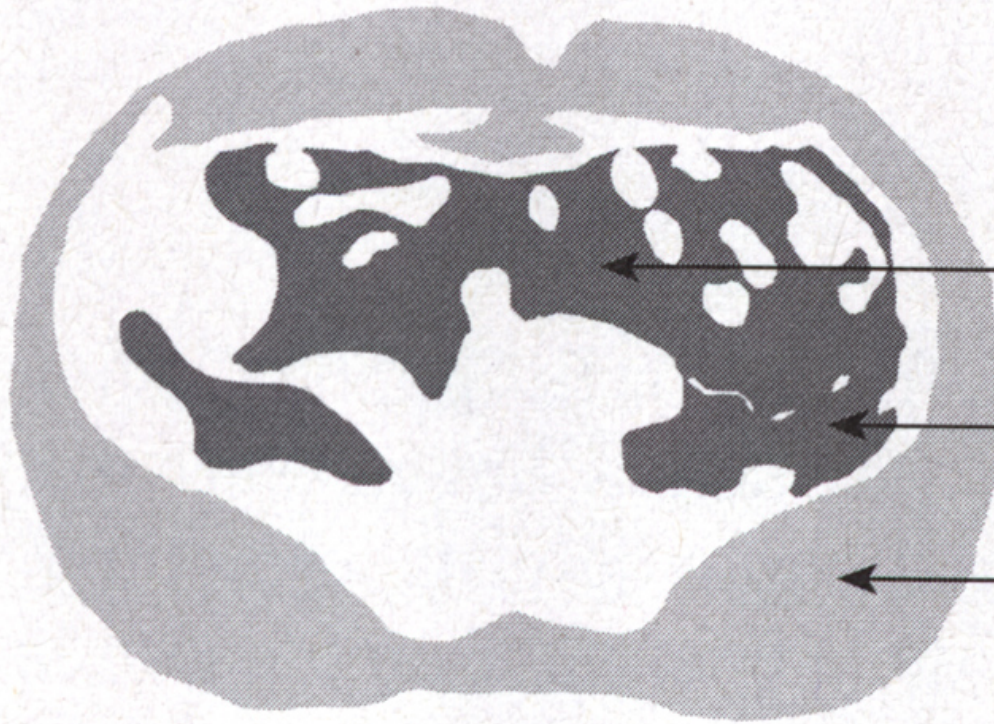
CIR:

ANOMALIAS METABOLISMO INSULINA



* Rápido “cath up”

DISTRIBUCION DE LA GRASA

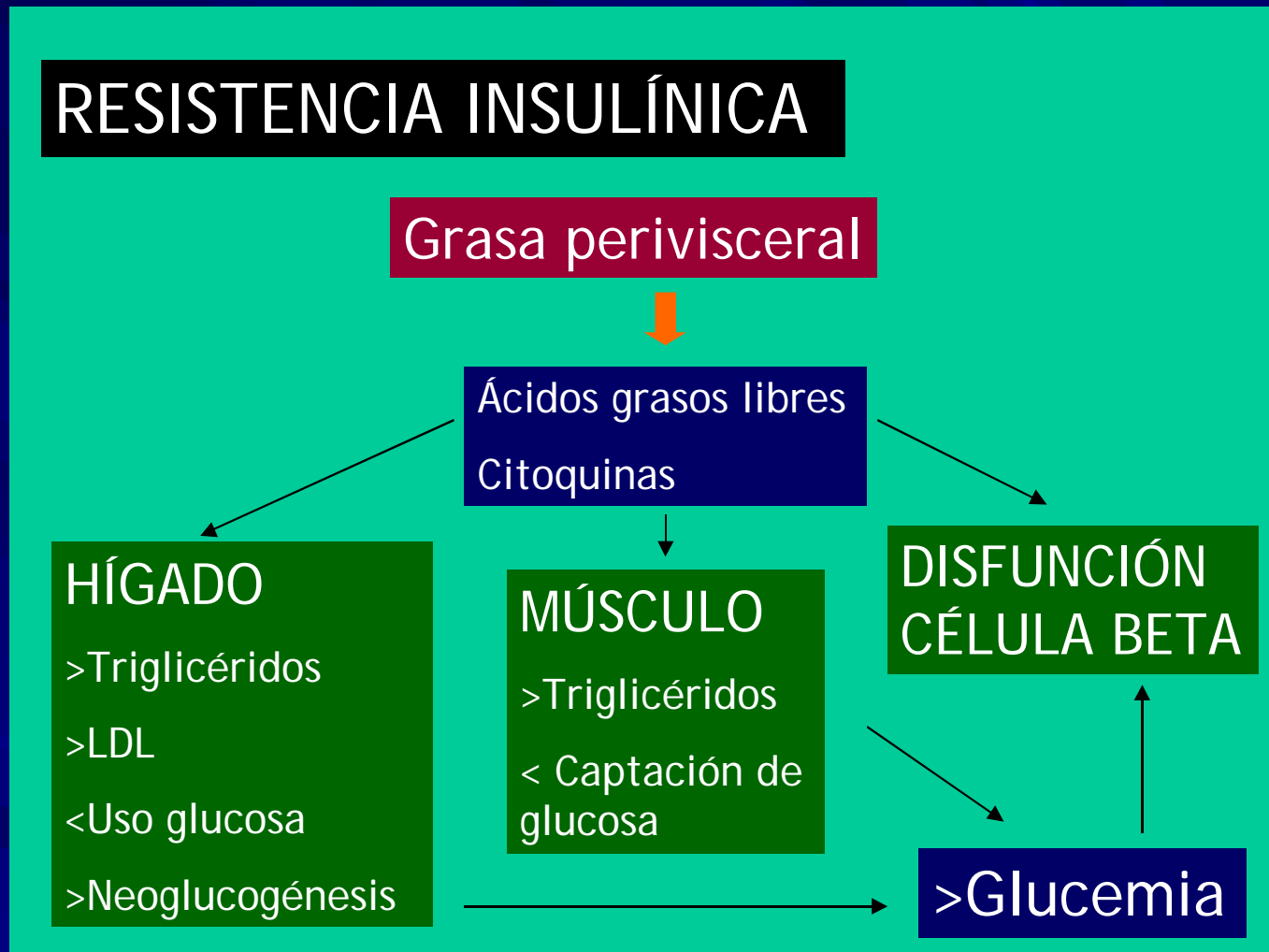


Grasa epiploica y
mesentérica (grasa portal)

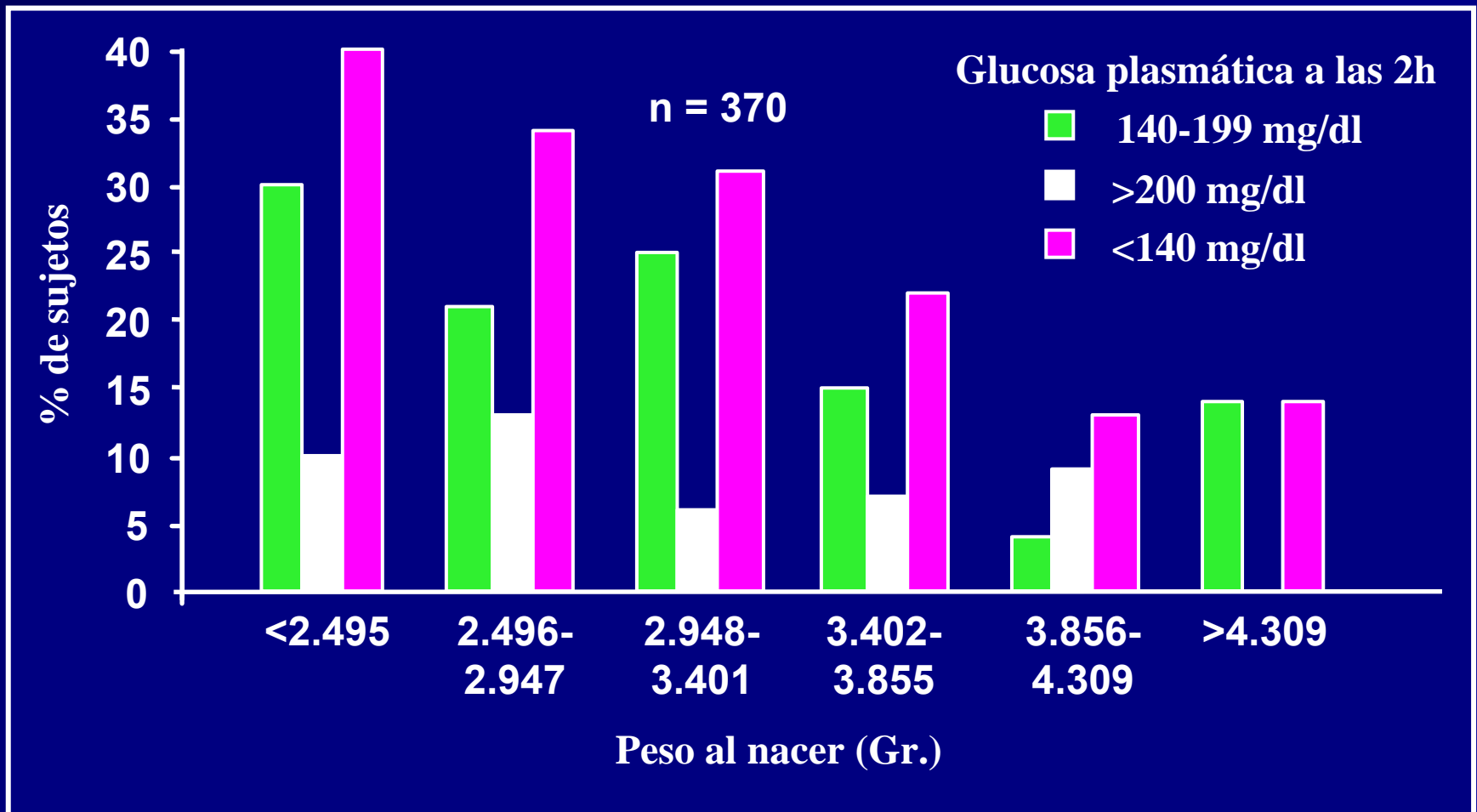
Grasa retro o
extraperitoneal

Grasa subcutánea

CIR: ANOMALIAS METABOLISMO INSULINA



RELACION ENTRE PESO AL NACER Y TOLERANCIA A LA GLUCOSA A LOS 64 AÑOS



ACANTOSIS NIGRICANS



CONSECUENCIAS DE NACER PEG NO LIGADAS AL CRECIMIENTO

- Desarrollo intelectual deteriorado y deficiencias psicológicas y funcionales
 - Anomalías del metabolismo de la insulina
 - Posibilidad de desarrollar síndrome metabólico
 - Hipertensión
 - Hiperlipidemia
 - Diabetes mellitus tipo 2
 - Obesidad
 - Hiperandrogenismo
-

Síndrome metabólico

- Intolerancia a la glucosa
- Diabetes mellitus 2
- Resistencia a la insulina



≥ 1

+

- Hipertensión
- Obesidad
- Dislipemia



≥ 2

HIPOTESIS ADIPOCENTRICA DEL SINDROME METABOLICO

DIABETES II

ENF. VASCULARES

**IL-6
TNF α
sTNFR 1 y 2
Resistina
Leptina
Visfatina**

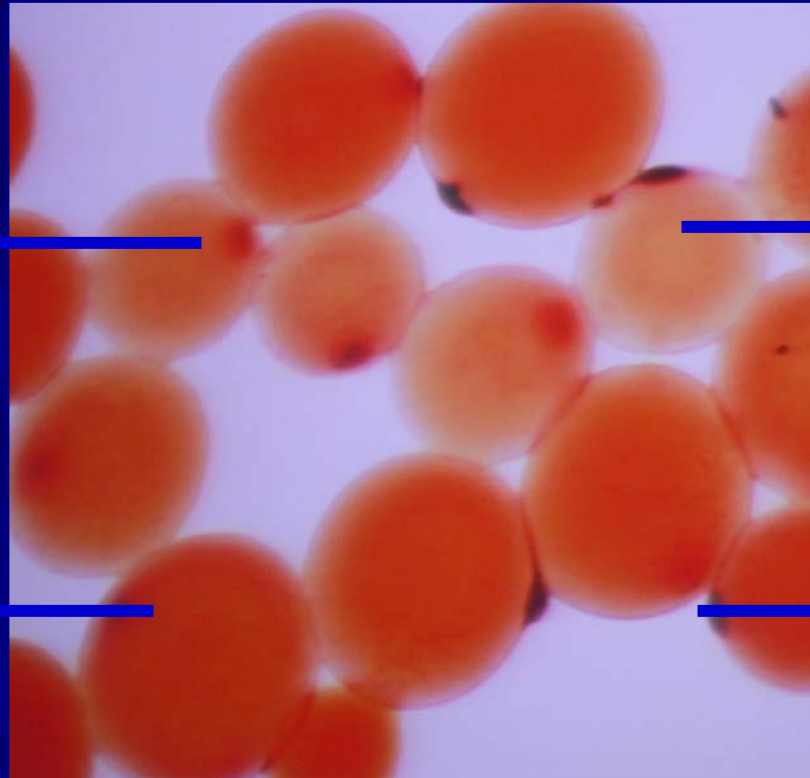
**PAI
EGF
Adiponectina**

AGL

Angiotensina

HIPERLIPEMIA

HIPERTENSION



OBESIDAD



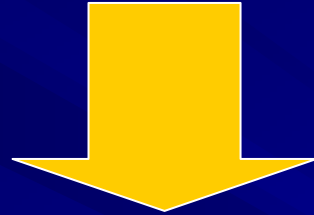
HIPERTENSION DISLIPEMIA



CONSECUENCIAS DE NACER PEG NO LIGADAS AL CRECIMIENTO

- Desarrollo intelectual deteriorado y deficiencias psicológicas y funcionales
 - Anomalías del metabolismo de la insulina
 - Posibilidad de desarrollar síndrome metabólico
 - Hipertensión
 - Hiperlipidemia
 - Diabetes mellitus tipo 2
 - Obesidad
 - Hiperandrogenismo
-

PEG, malnutrición intraútero, en mujeres adolescentes

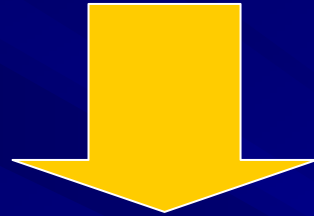


Pubarquia prematura
Hiperandrog. ovárico funcional
Dislipemia
Hiperinsulinemia

HIRSUTISMO



PEG, malnutrición intraútero, en hombres



Disminución tamaño testicular
Aumento niveles DHEAS
Menor capacidad fértil
Mayor frecuencia hipospadias

Francois I, de Zegher F, Spiessens C, et al. *Pediatr Res* 1997; 42:899-901
Veening MA, van Weissenbruch MM, Roord JJ, et al. *JPEM* 2004; 17:1497-1505

En los últimos 15 años, un extenso conjunto de investigaciones ha demostrado que la administración de hGH aumenta la velocidad de crecimiento en los niños bajos (no catch-up) que nacieron PEG de forma dosis-dependiente y normaliza la talla durante la infancia

*** En EE.UU., la Food and Drug Administration autorizó el uso de hGH en julio de 2001 para tratar a niños bajos que nacieron PEG.**

*** En junio de 2003, la Agencia Europea para la Evaluación de los Medicamentos (EMA) autoriza el uso de hGH en niños bajos que nacieron PEG.**

¿A QUIEN TRATAR?

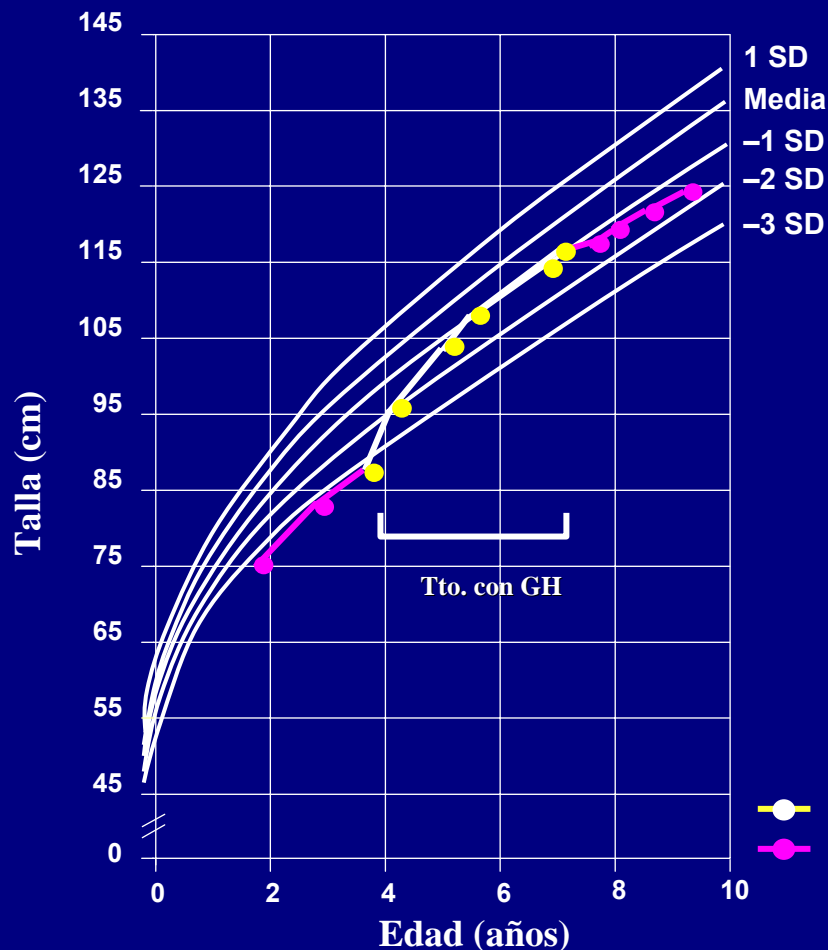
-
- PEG definido como talla y/o peso al nacer inferior a -2 SDS para la edad gestacional
 - Trastorno del crecimiento (SDS de talla real $< -2,5$) y SDS de talla ajustada conforme a la altura de los padres < -1 en niños bajos que nacieron PEG
 - Ausencia de crecimiento de recuperación (SDS de velocidad de crecimiento < 0 durante el último año)
 - Edad: 4 años o mayor
-

TRATAMIENTO CON GH: OBJETIVOS

- Inducir un crecimiento de recuperación
 - Normalizar la talla durante la etapa de crecimiento
 - Mejorar la talla adulta
-

TRATAMIENTO CON GH

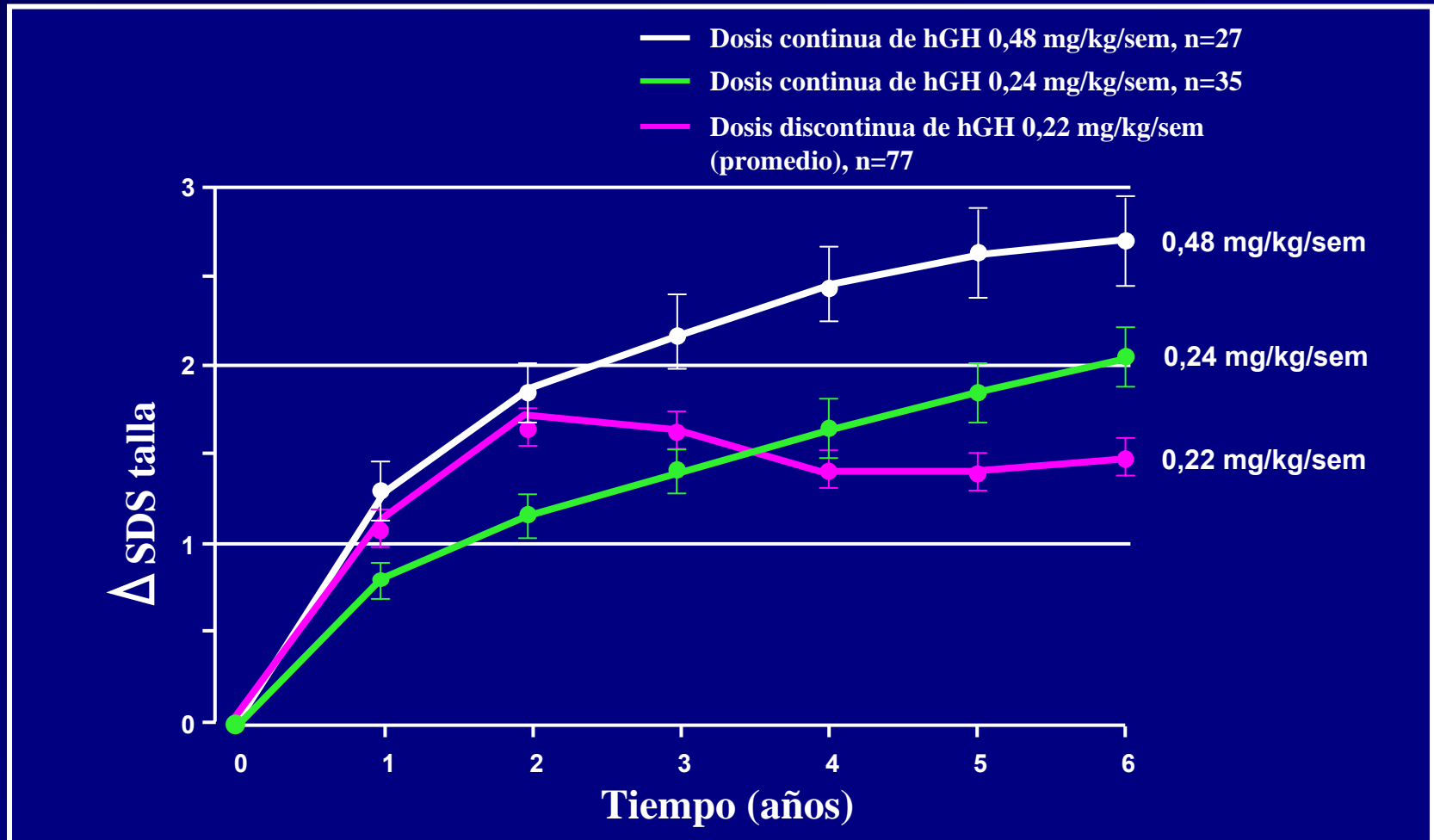
DOSIS ALTAS. CASO CLINICO



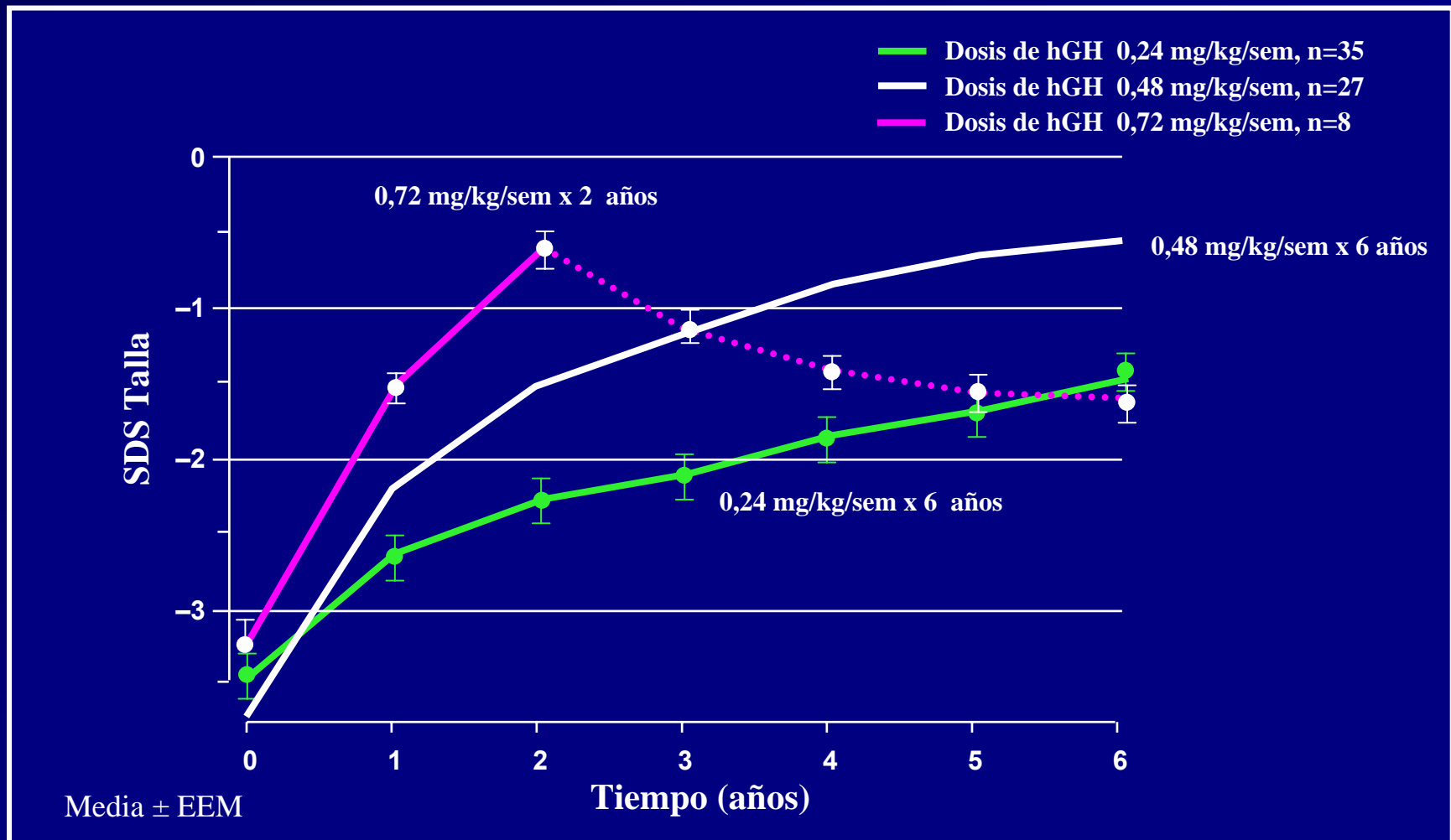
- Niño con talla baja severa nacido PEG
- Tratamiento con hGH a 0,48 mg/Kg/sem iniciado a la edad de 4 años
- Incremento de la talla en 2,2 SDS tras 3 años de tratamiento
- Retraso posterior en el ritmo de crecimiento; al final del estudio crecía a -1,5 SDS

● Crec. durante hGH
● Crec. antes y desp de hGH

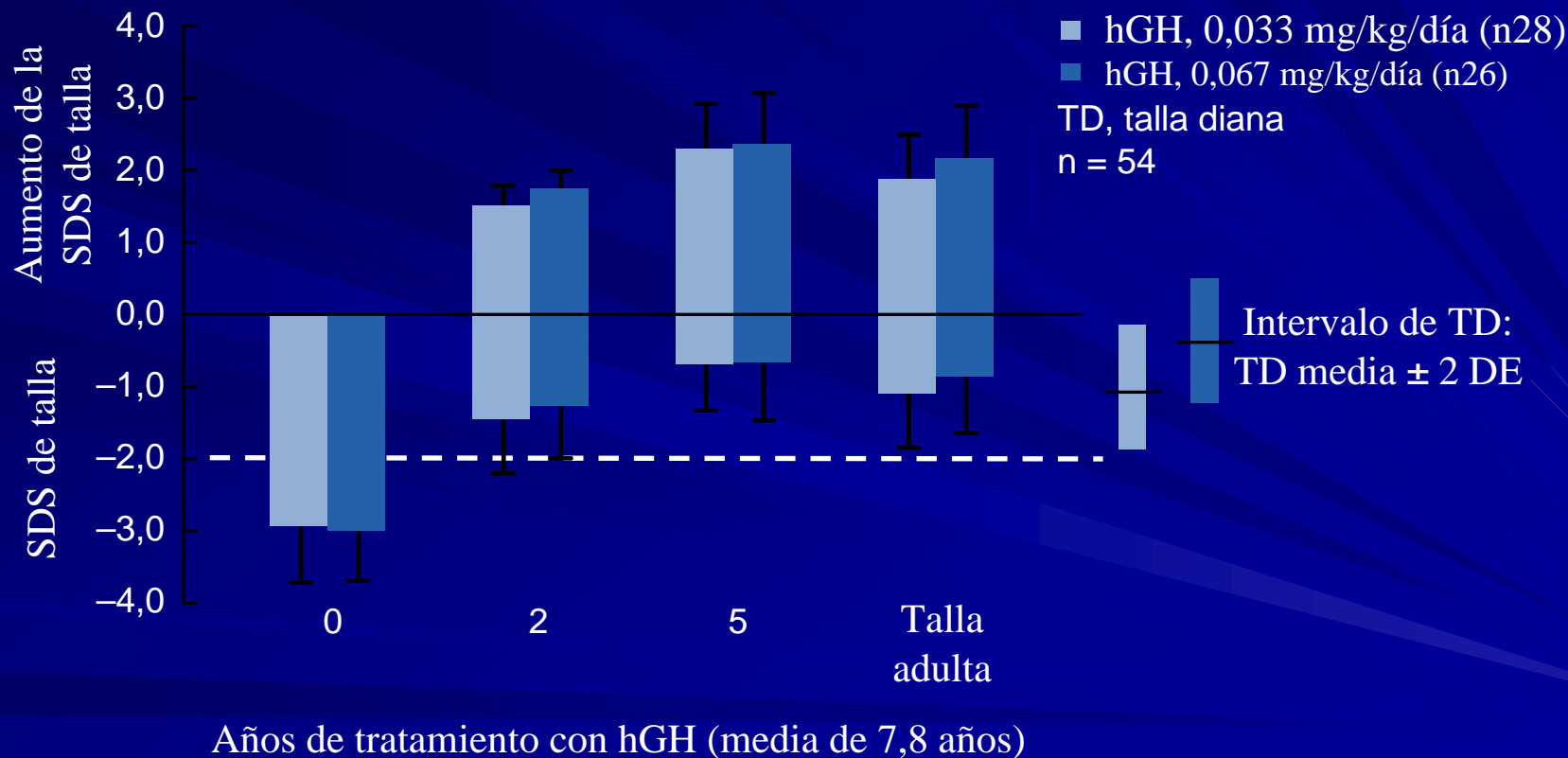
SDS DE LA TALLA BAJO TRATAMIENTO CON hGH: DOSIS - RESPUESTA



INCREMENTO DE TALLA CON TTOS. CONTINUOS Y DISCONTINUOS DE hGH



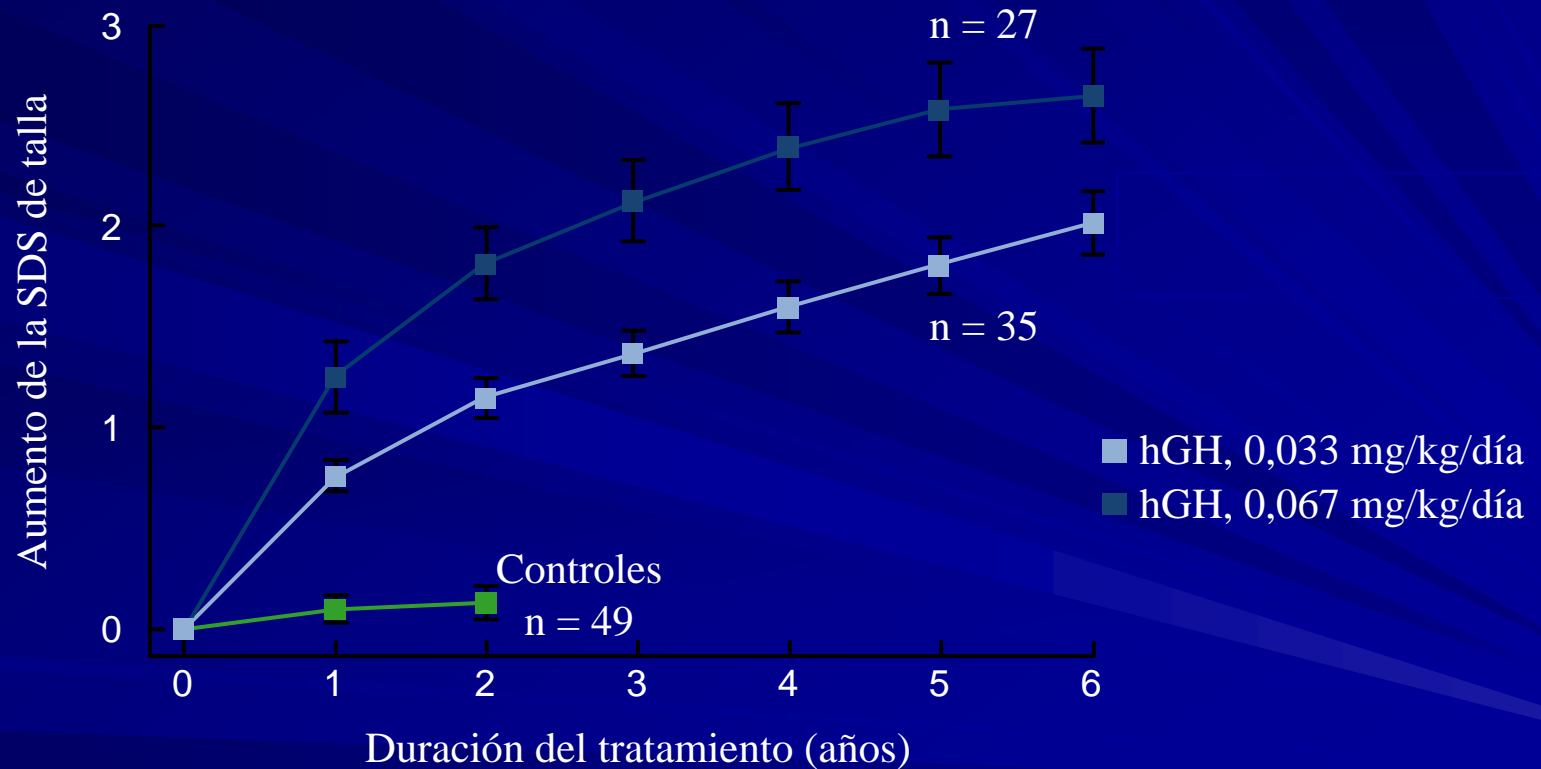
TRATAMIENTO CON GH: SDS TALLA



GH NORMALIZA TALLA ADULTA INDEPENDIENTE DEL ESTADO DE LA GH

	<u>Sin DGH</u>		<u>DGH</u>	
Dosis de hGH (mg/kg/día)	0,033	0,067	0,033	0,067
	(n = 17)	(n = 20)	(n = 11)	(n = 6)
Duración del tratamiento con hGH (años)	8,1	7,6	7,7	7,2
SDS de talla				
Al comienzo	-2,9	-3,0	-3,0	-3,1
Talla adulta	-1,1	-0,9	-1,2	-0,8
SDS de talla – SDS de talla diana				
Al comienzo	-2,2	-2,7	-1,9	-2,2
Talla adulta	-0,3	-0,8	-0,1	0,0
SDS de talla diana	-0,8	-0,3	-1,1	-0,9
Los valores son las medias				

DOSIS MAS ALTAS DE GH AUMENTAN LA VELOCIDAD DE CRECIMIENTO DE RECUPERACION



TALLA FINAL: DATOS KIGS (Pfizer International Growth Survey)

- 16 niños de talla baja nacidos PEG y seguidos hasta prácticamente la talla final durante el tratamiento con GH
 - Dosis media de hGH: 0,24 mg/kg/sem
 - Periodo medio de tratamiento: 4,3 años
 - Inicio del tratamiento:
 - Edad media 12,7 años; talla media -2,7 SDS
 - Media de la talla menos la talla diana -2,0 SDS
 - Fin del tratamiento
 - Edad media 17,4 años; media del incremento en talla 1,0 SDS
 - Media de la talla menos la talla diana -1,0 SDS
-

CASO 1

■ ANTECEDENTS FAMILIARS:

- * Mare sana 36 anys; 162 cm. de talla; menarquia als 13 anys.
- * Pare sa 36 anys; 174 cm. de talla.
- * No consanguinis.
- * Germà bessó prematur. Bronquitis.
- * Un germà de 6 anys sa.
- * Resta sense interès.

CASO 1

■ ANTECEDENTS PERSONALS:

- * Embaràs múltiple (1º bessó).
- * Cesària electiva per **CIR**. APGAR 8/9/10.
- * **Prematuritat extrema (30 setm.)**.
- * ***Pes: 690 gr. (-3,5 SDS). TRN: 31 cm. (-5,3 SDS).*** PCRN: 24,5 cm.
- * Retinopatia del prematur. Colèstasi. Resecció de 7-8 cm. de còlon esquerre per perforació intestinal. Coagulopatia.
- * Grup sanguini A Rh+. Profilaxi amb palivizumab.
- * Ingressat per bronquiolitis VRS negativa als 2 anys, amb diversos episodis posteriors de bronquiolitis que requereixen ingrés en ocasions.
- * Vacunació correcte. No al·lèrgies conegudes.
- * ***Desenvolupament pondoestatural regular però molt per sota del P3, sense experimentar un creixement de recuperació adequat.***

CASO 1
P: 690gr
T: 31cm
SG: 30s

NOU NATS NENS

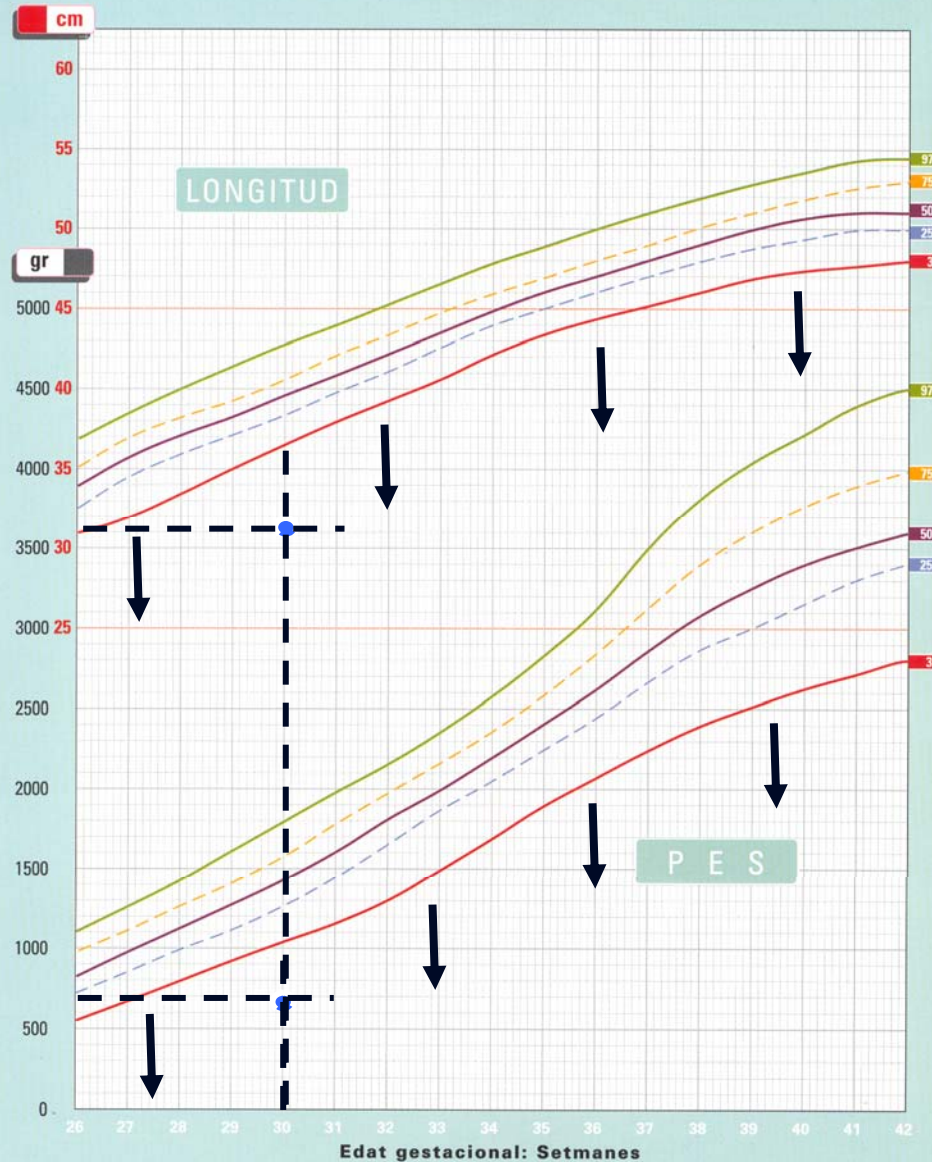
GRÀFIQUES DE CREIXEMENT

Nom: _____

1er Cognom: _____

2on Cognom: _____

Data de Naixement: ____/____/____



CASO 1

■ EXPLORACIÓ FÍSICA:

- * 4 anys.
- * TA: 93/50
- * Talla: 89,5 cm. SDS -3,97 .
- * Pl.Tr: 5,4 mm. (-1,47). Pl.Se: 3,8 mm. (-1,61).
- * Pes: 10,6 kg (SDS -3,67).
- * Impressiona de desnutrit. IMC: 13,23 (-1,93 SDS).
- * Alteracions del esmalta dentari.
- * Desenvolupament genital: Infantil. Criptorquídia esquerra; teste dret normal retràctil. Pendent de valoració pel Servei de Urologia.
Enuresis.
- * Resta d'exploració física dins de la normalitat.
- * Talla genètica (target height): 175 ± 4 cm. (-0,24 SDS)
- * Velocitat de creixement: ($3^{10/12}$ i $4^{1/12}$ anys): 4,2 cm/any.

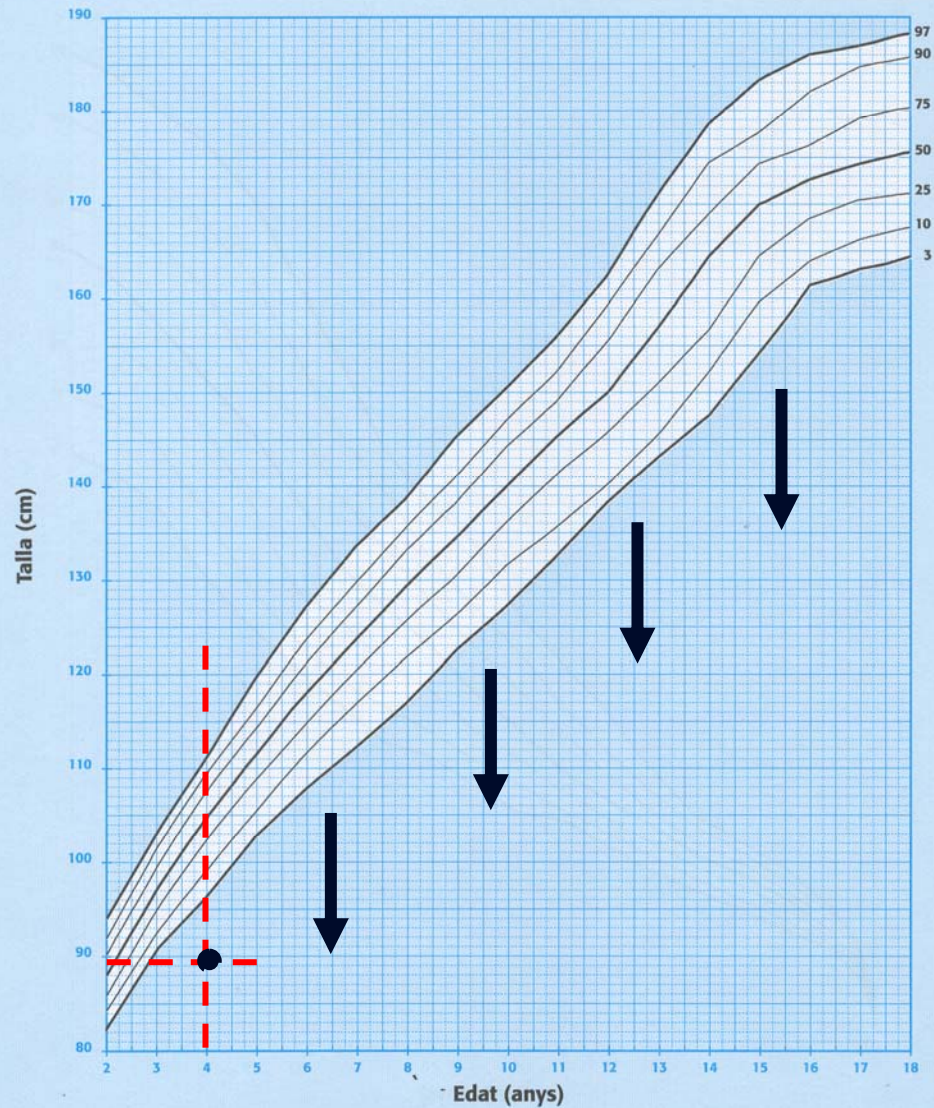
CASO 1
Edad: 4
T: 89,5cm

TALLA HOMES

Nom:

Cognoms:

Data naixement:



CASO 1

■ EXPLORACIONS COMPLEMENTARIES REALITZADES:

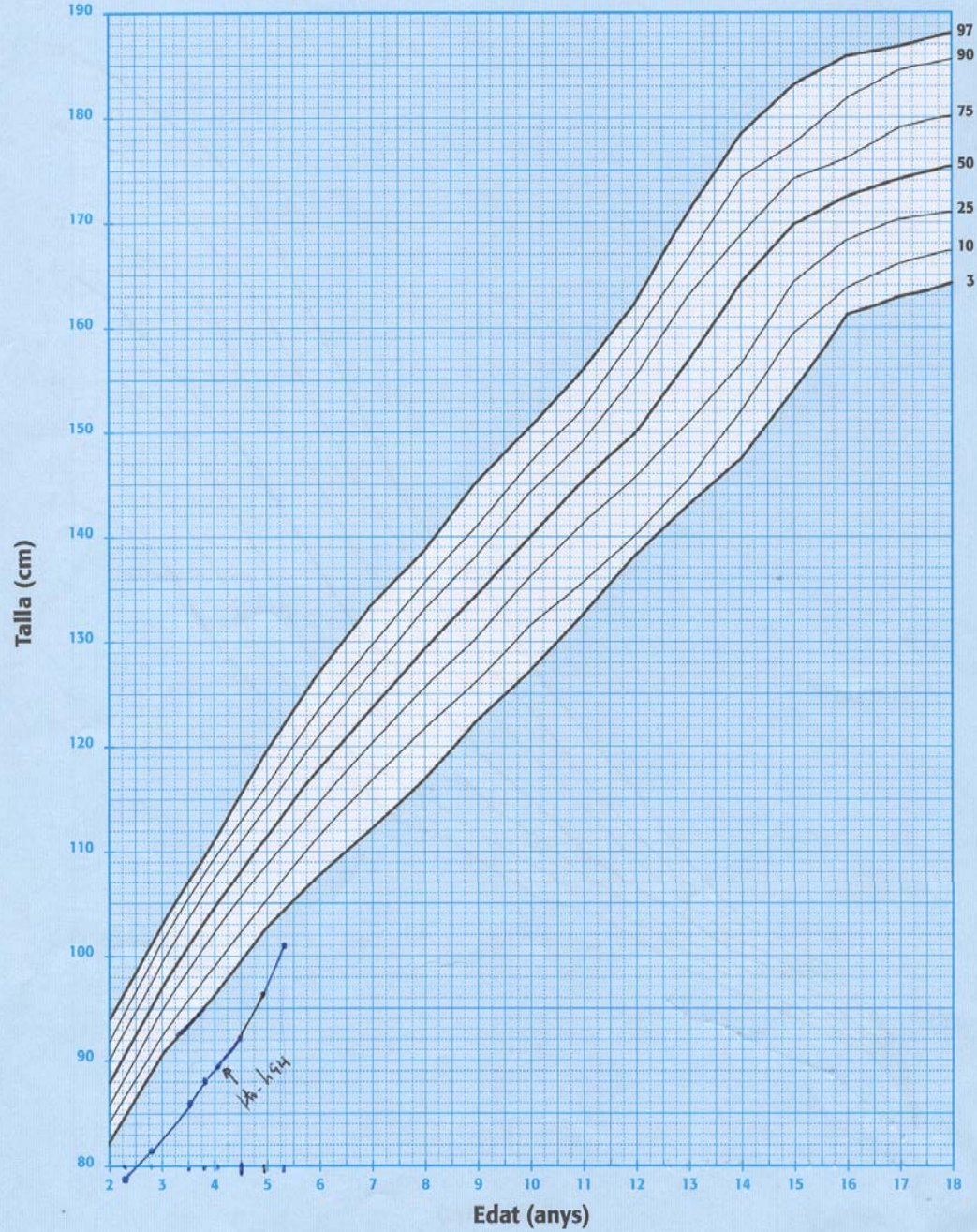
- * *Hemograma Complet:* Normal
- * *Estudi tiroides:* - T4L: 1,35 ngr/dl (0,71-1,85).
- TSH: 3,33 mcUI/ml (0,49-4,67)
- * *Bioquímica:* Glucosa, Urea, Creatinina, Colesterol, Triglicèrids, Albúmina, Calci, Sodi, Potassi, Zinc, GPT, Ferritina, 25OHVit.D3: normals.
- * *Estudi Hormonal:* Insulina, HbA1c, LH, FSH, Cortisol, Testosterona: normals
- * *Exploració de l'eix GH-IGF:*
 - Somatomedina C (IGF1): 67 ng/ml (45-330)
 - IGFBP-3 : 1,93 mcg/ml (0,90-4,70).
 - IGF1/IGFBP3: 34,7
- * *Edat òssia:* 3-3^{6/12} anys amb una edat cronològica de 3^{10/12}.

CASO 1

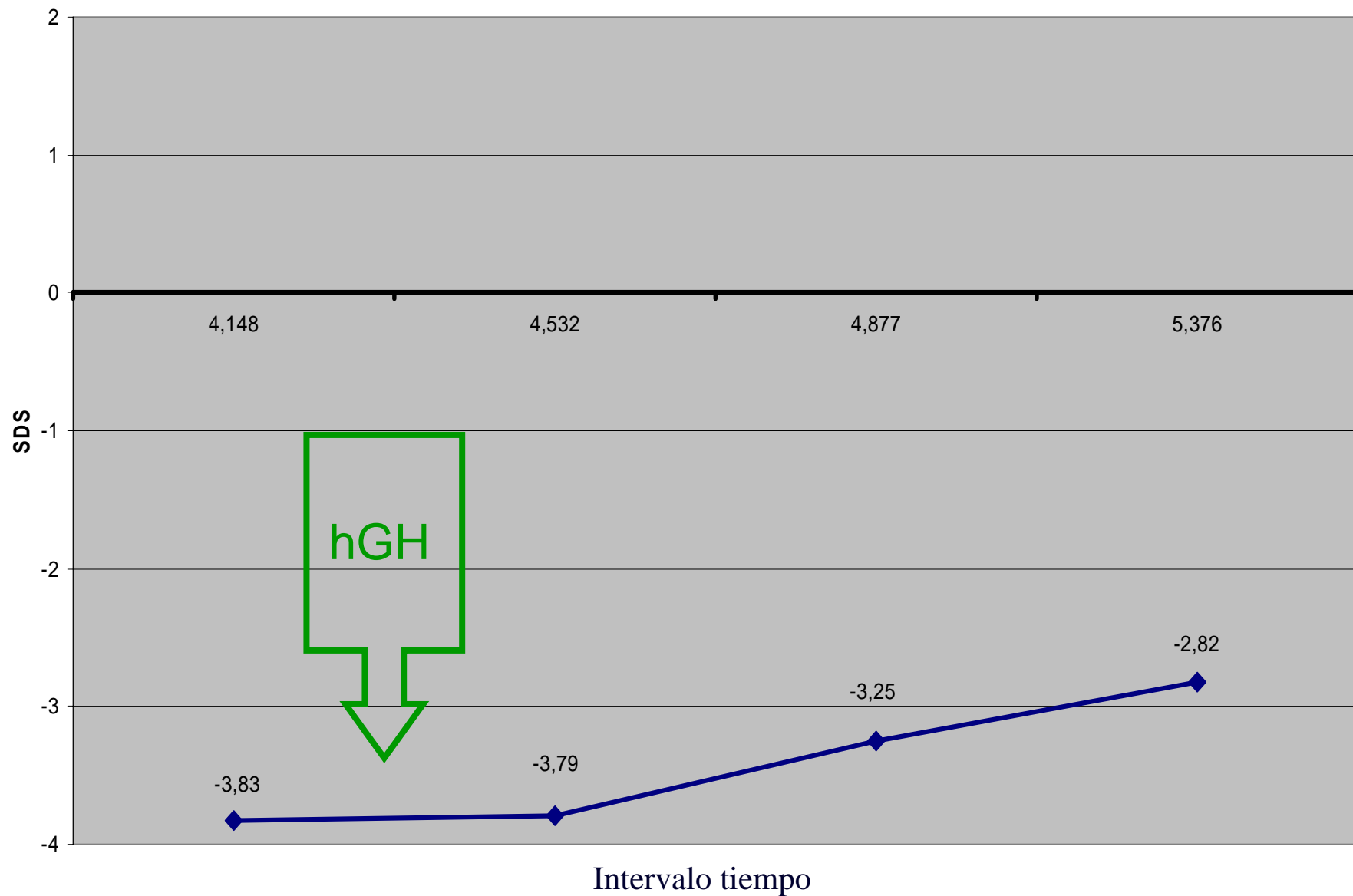
■ DIAGNÒSTIC:

TRASTORN DEL CREIXEMENT EN NENS NASCUTS PETITS PER LA SEVA EDAT GESTACIONAL.

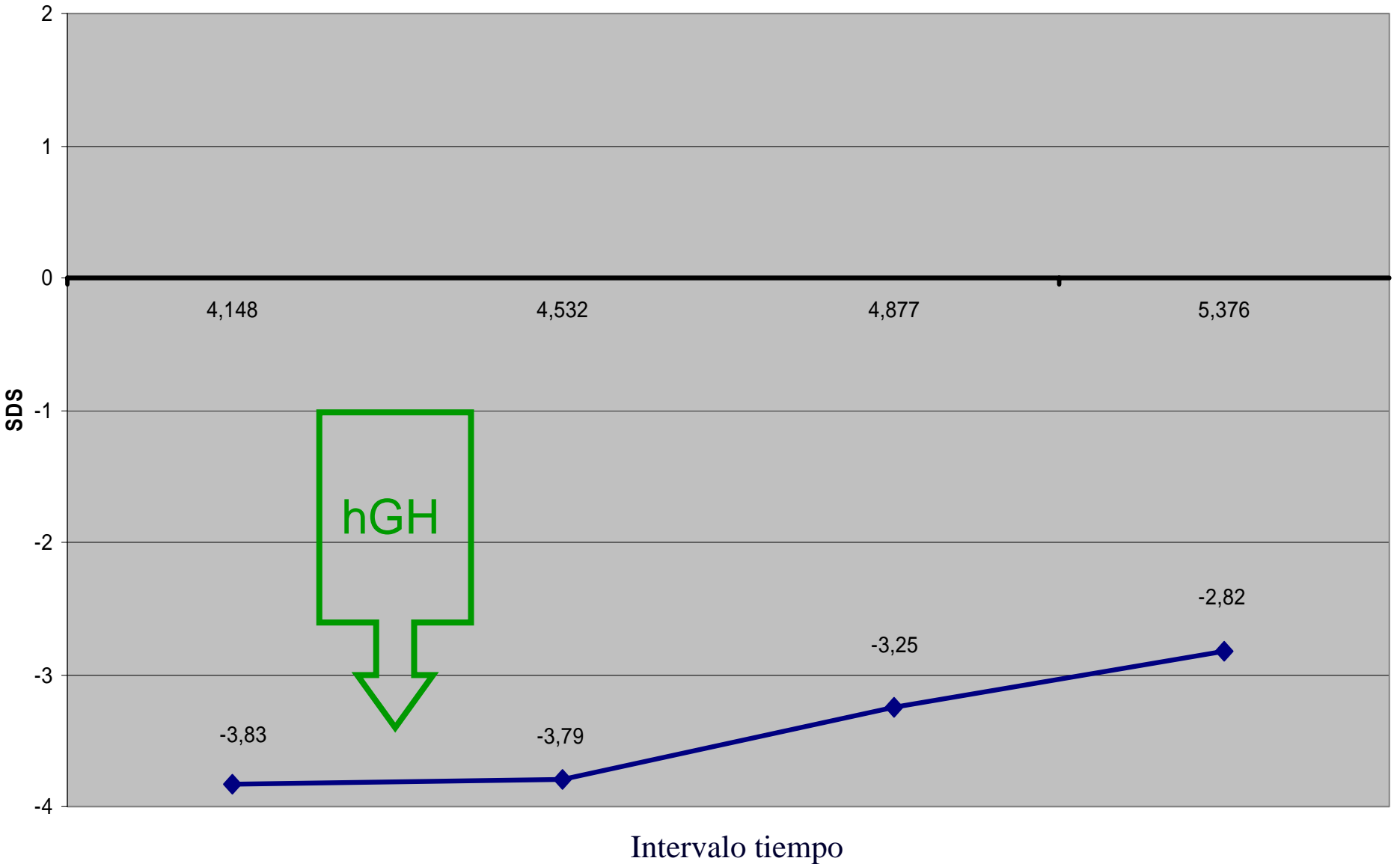
- Es planteja el tractament amb hormona de creixement (0.035 mg/kg/dia), subcutània i per la nit per a imitar la secreció nocturna.



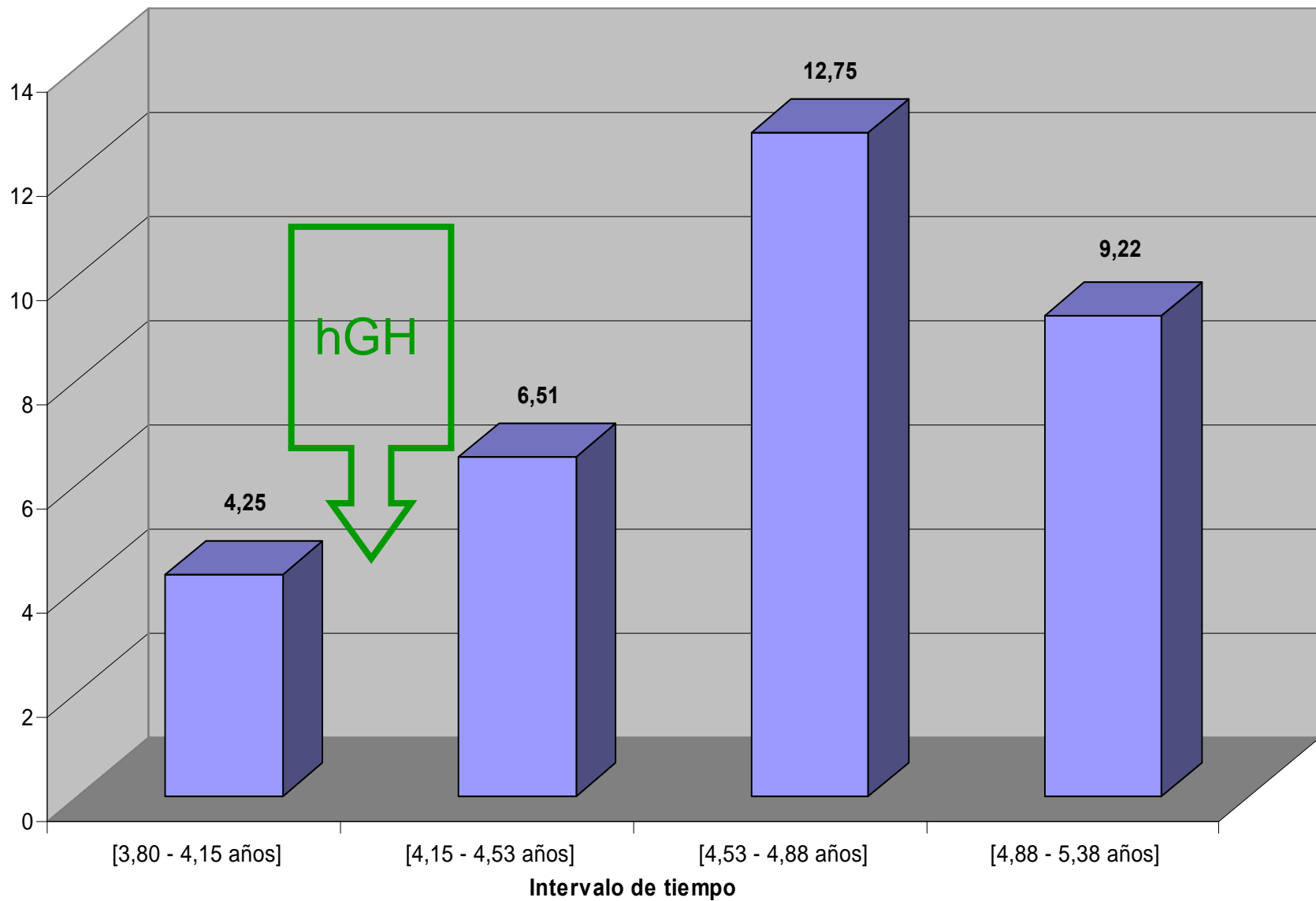
SDS TALLA CASO 1



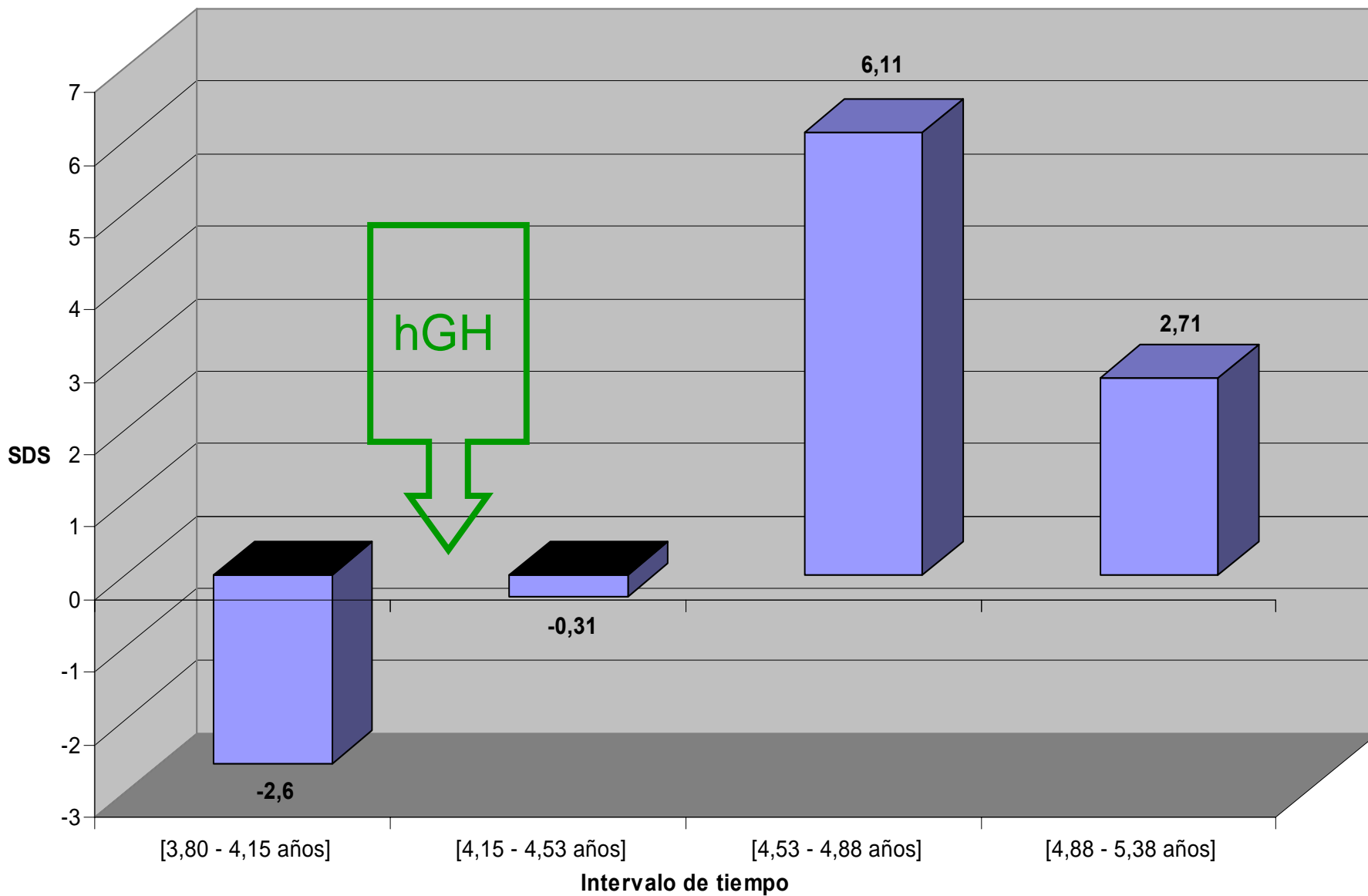
SDS PESO CASO 1



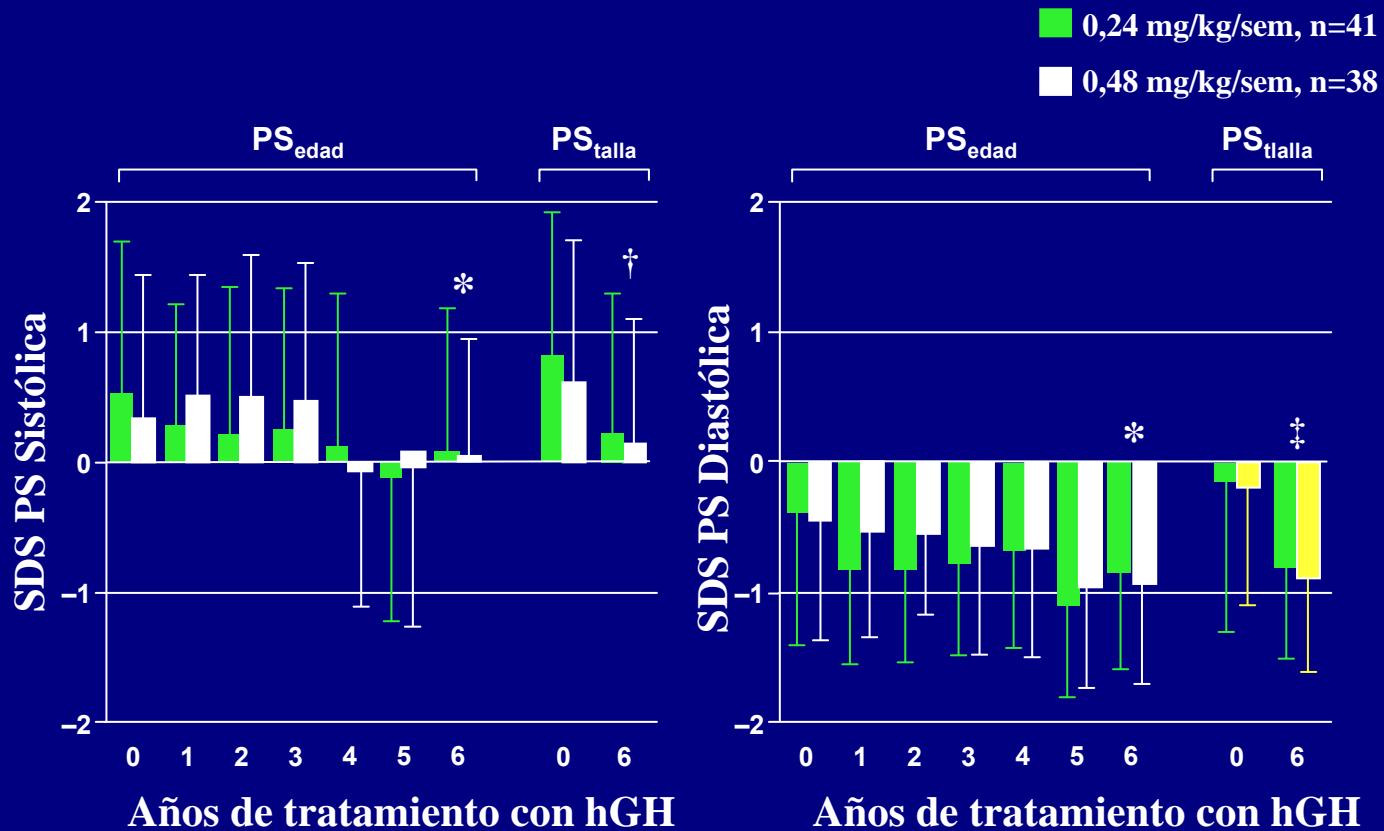
VELOCIDAD DE CRECIMIENTO (cm/año) CASO 1



SDS VELOCIDAD DE CRECIMIENTO CASO 1

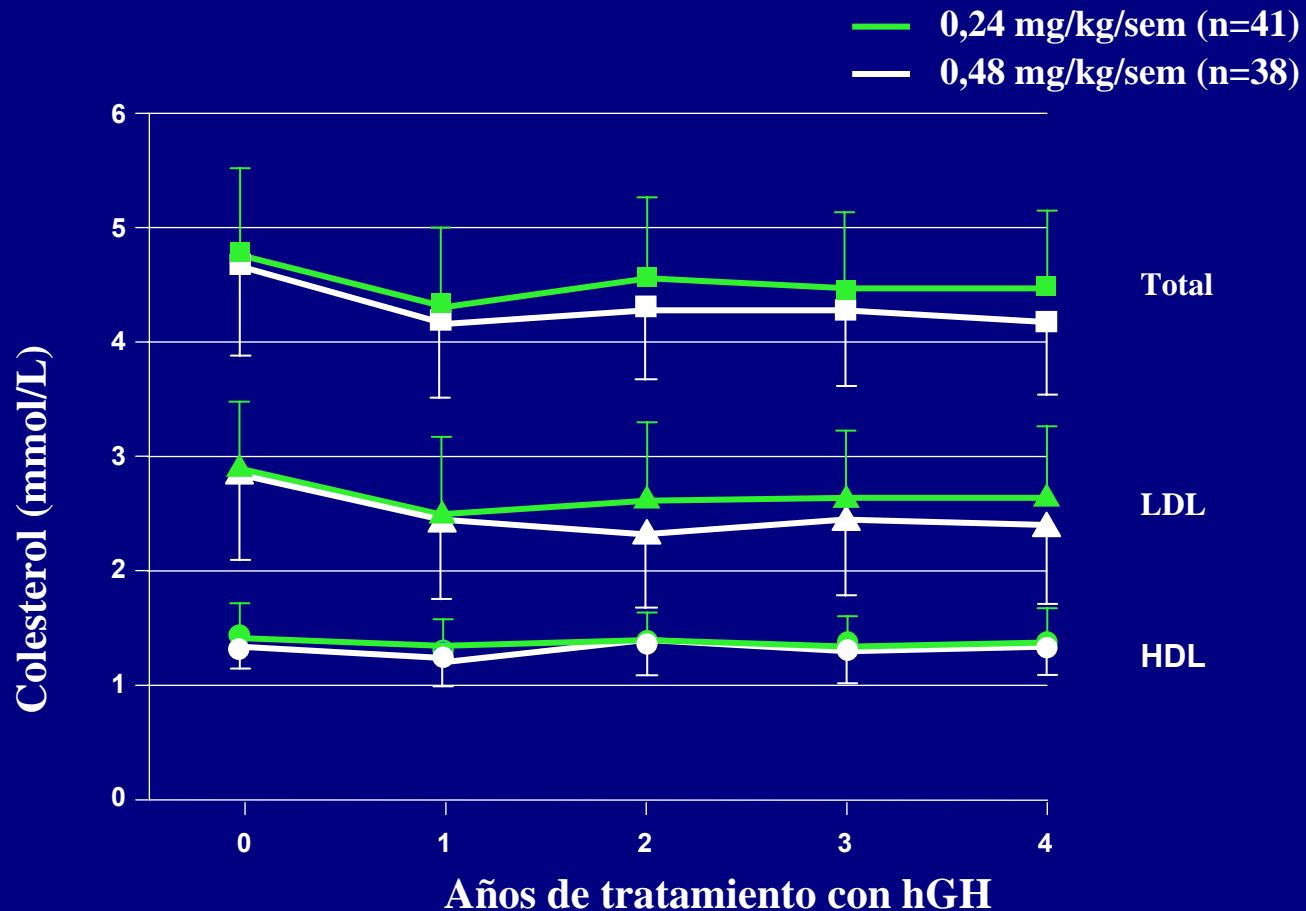


TENSION ARTERIAL DURANTE EL TRATAMIENTO CON GH



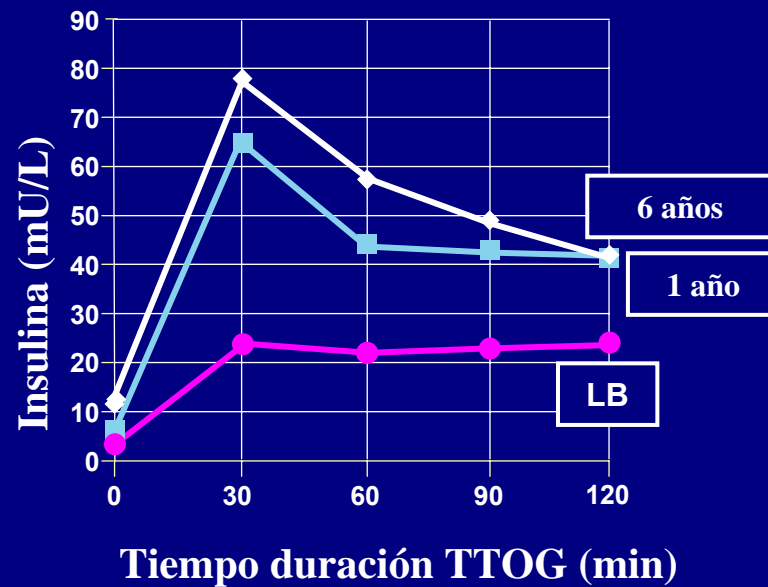
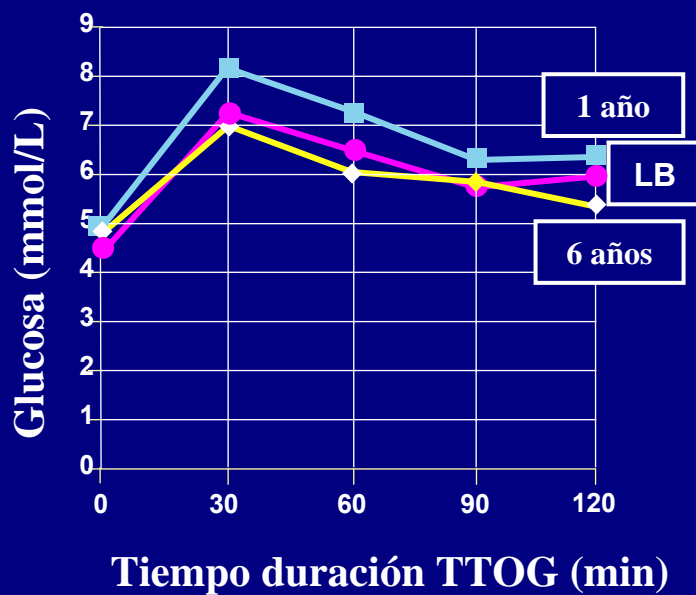
Diferencias significativas con los valores pre-tratamiento: * $p < 0,05$, † $p < 0,01$, ‡ $p < 0,001$.

COLESTEROL DURANTE EL TTO. CON GH



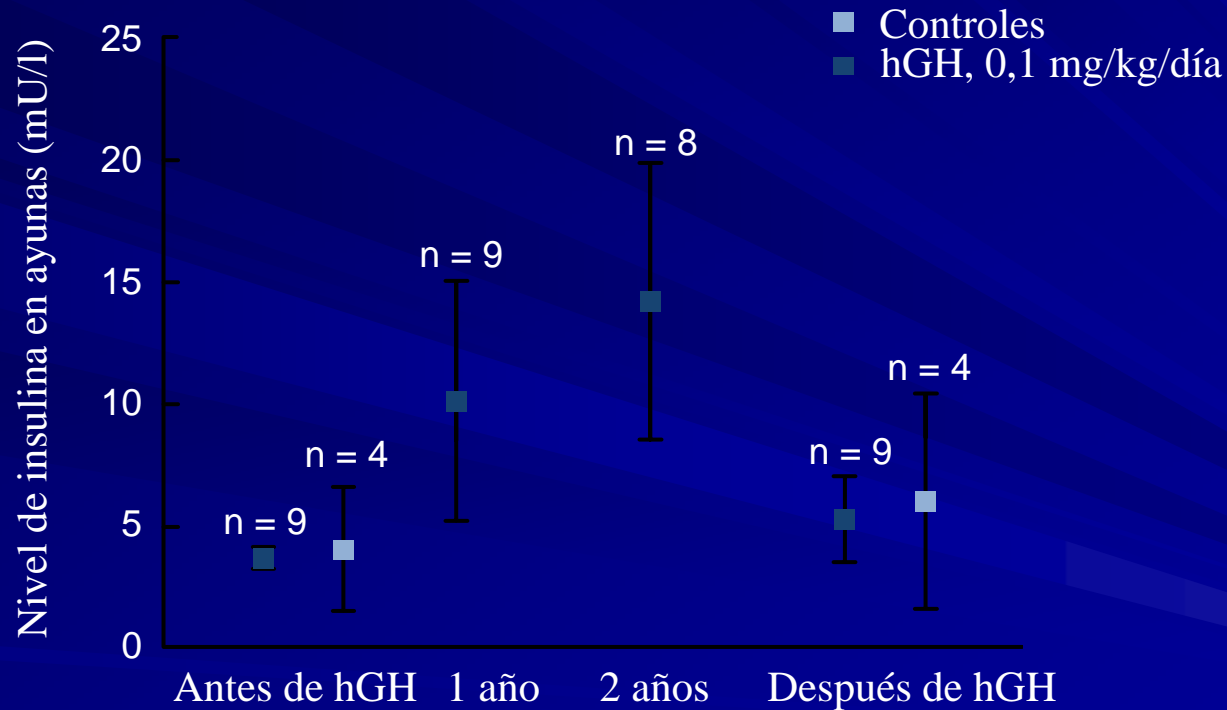
METABOLISMO DE LOS H. de C. DURANTE TTO. CON GH

Dosis de hGH=0,48 mg/kg/sem



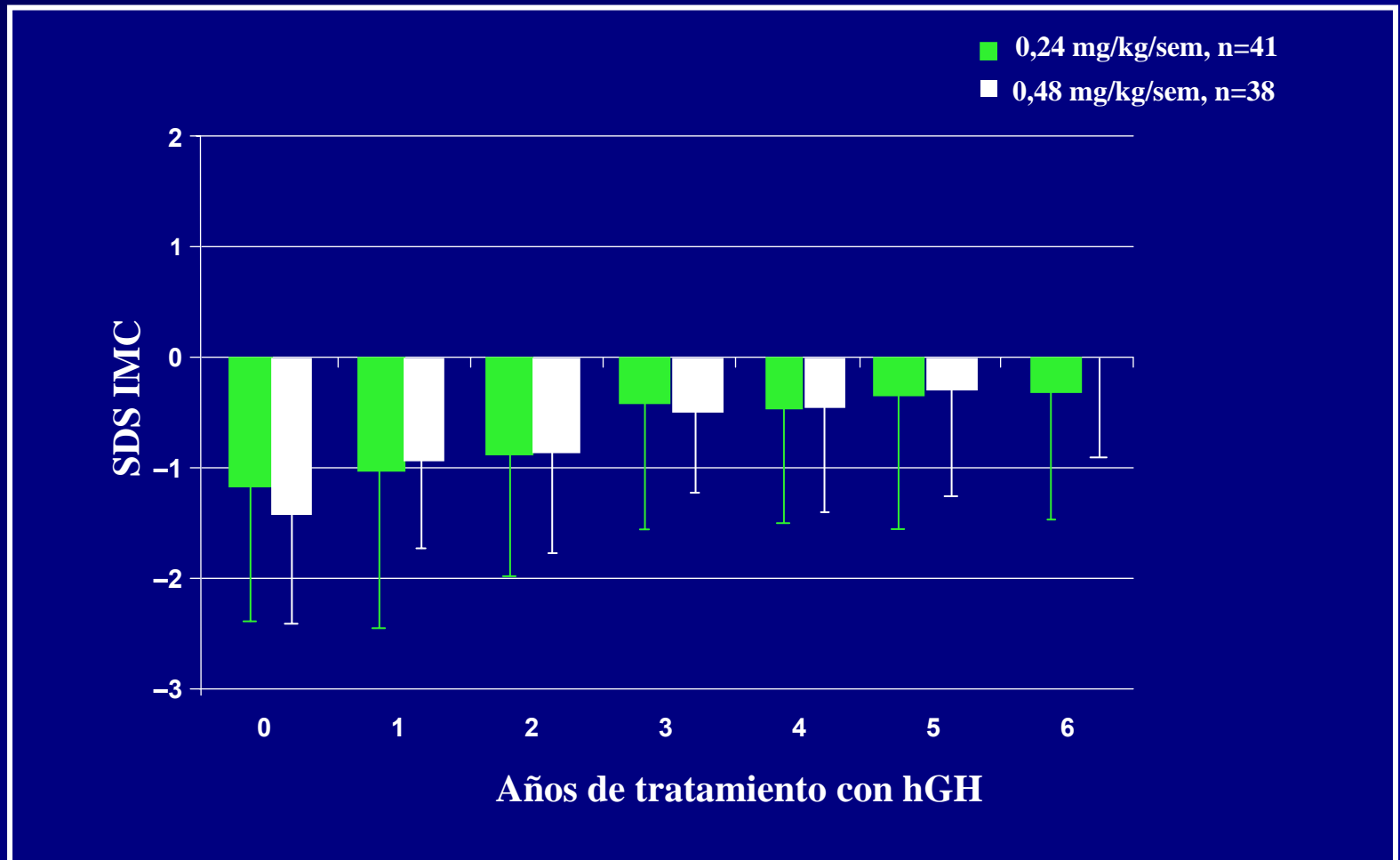
LB=línea basal; TTOG= test tolerancia oral a la glucosa

TRATAMIENTO CON GH: NIVELES DE INSULINA



De Zegher *et al.*, J Clin Endocrinol Metab 2002;87:148–51

IMC: NORMALIZACION TRAS TTO. CON GH



TRATAMIENTO CON GH

En una población de 56 pacientes PEG seguidos hasta que alcanzaron la talla definitiva, no se han producido eventos adversos graves asociados al tratamiento con hGH

- No se comunicó ningún caso de:
 - hipertensión intracraneal benigna
 - deslizamiento de la epífisis capital femoral
 - diabetes
 - neoplasia

CONCLUSIONES 1

- El tratamiento con hGH:
 - Induce el crecimiento de recuperación, sobre todo si se inicia precozmente
 - Normaliza la talla y encarrila el crecimiento a lo largo del percentil de la talla diana
 - Puede normalizar la talla adulta
 - Puede mejorar los resultados metabólicos a largo plazo
 - No está asociado con efectos adversos significativos, a corto plazo

 - La mejoría del crecimiento bajo tratamiento con hGH parece estar relacionada con la dosis
-

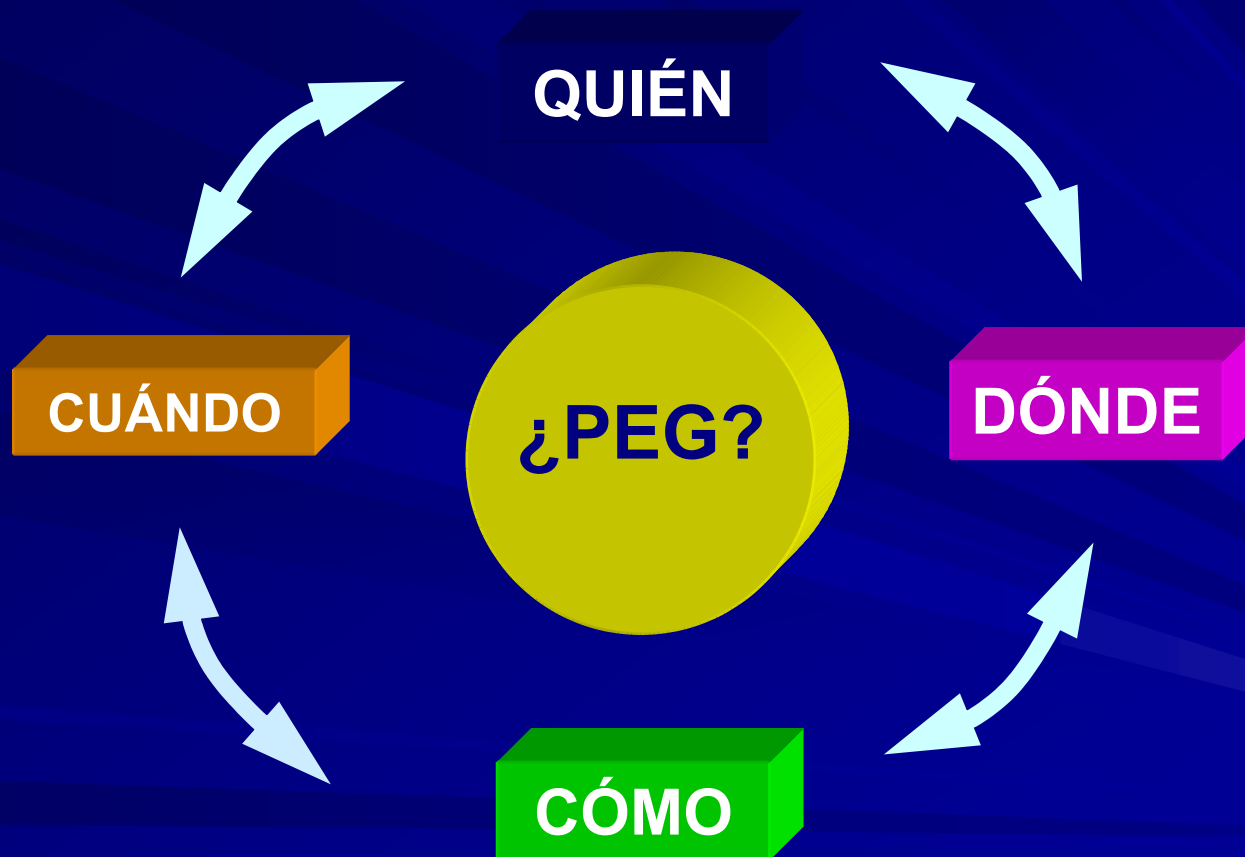
CONCLUSIONES 2

- El tratamiento con hGH:
 - Normaliza el IMC
 - Disminuye la presión sistólica y diastólica
 - Disminuye significativamente el colesterol total, el colesterol-LDL y el índice aterogénico.
C-HDL no varía.
 - No tiene efectos adversos sobre los niveles de glucosa pero puede aumentar los niveles de insulina, normalizándose tras el tratamiento
-

DEFINICION DE TALLA ADULTA

- Velocidad de crecimiento ≤ 2 cm/año
 - Estadío puberal 4 ó 5
 - Volumen testicular > 15 ml
 - Estadío de mamas 4 ó 5
-

PEG: DETECCIÓN A NIVEL HOSPITALARIO Y EN ATENCION PRIMARIA



PEG: DETECCIÓN A NIVEL HOSPITALARIO Y EN ATENCION PRIMARIA

CUANDO

Antenatal
Perinatal
Postnatal

QUIEN

Obstetra
Neonatólogo
Pediatra

DONDE

Hospital
Atención Primaria

Anamnesis
Evaluación clínica

PEG

SEGUIMIENTO

ACTUACION ATENCION PRIMARIA

- Derivar a Unidad Endocrinología si no *Crecimiento Recuperación a los 2 años*
 - Vigilar *Desarrollo Psicomotor* (si P.C. < 31 cm al nacimiento : evaluación psicológica)
 - *Prevención Síndrome Metabólico*
 - Evitar obesidad
 - Perfil lipídico anual
 - Medir TA a partir de los 3-4 años de edad
-

EJERCICIO FÍSICO

Superioridad del ejercicio físico como parte de modificación de los hábitos de vida, sobre metformina y sobre la dieta en orden a mejorar el status metabólico y prevenir o retrasar la aparición de diabetes

Diabetes prevention Research group . Reduction in incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or Metformin. N Eng J Med 2002;346:393-403



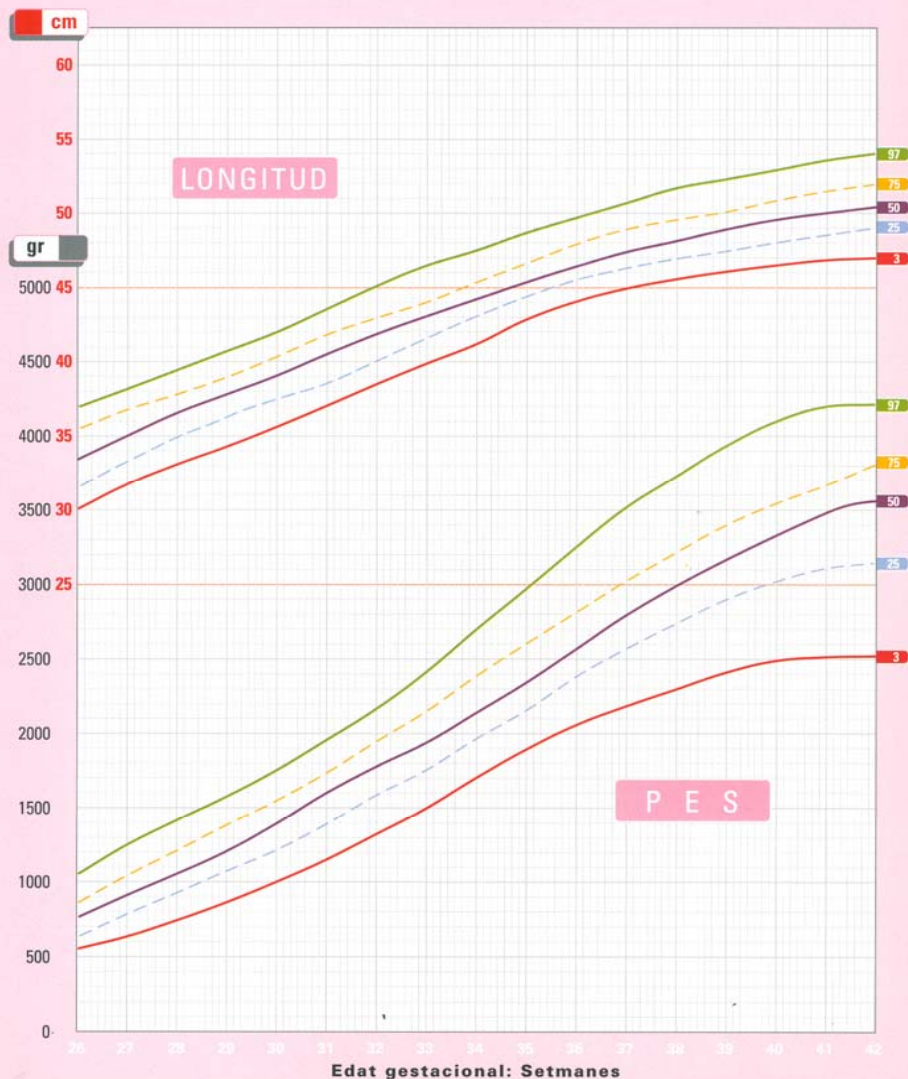
PIRAMIDE DE LA DIETA MEDITERRANEA



NOUNATS NENES

GRÀFIQUES DE CREIXEMENT

Nom:	Data de Naixement:
1er Cognom:	/ /
2on Cognom:	/ /

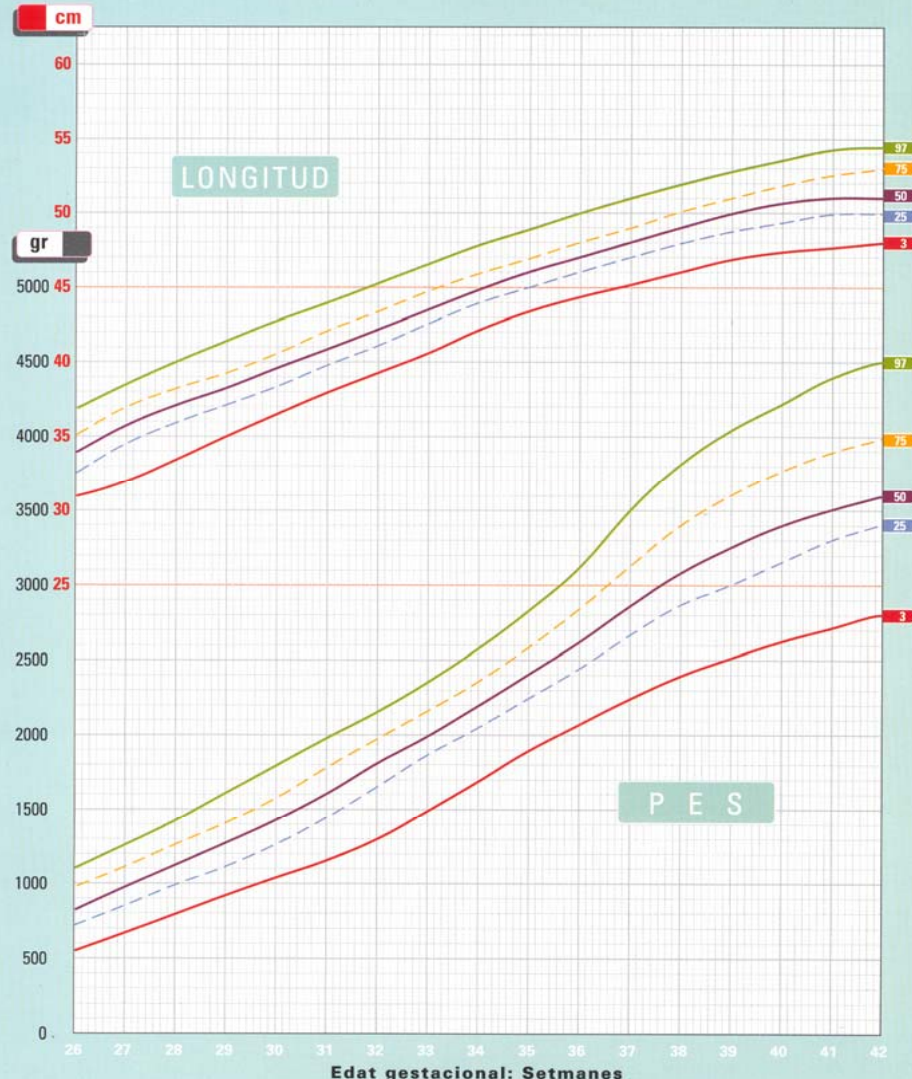


Carrascosa A., Copil A., Yeste D., Almar J., Salcedo S., Gussinyè M.

NOUNATS NENS

GRÀFIQUES DE CREIXEMENT

Nom:	Data de Naixement:
1er Cognom:	/ /
2on Cognom:	/ /



Carrascosa A., Copil A., Yeste D., Almar J., Salcedo S., Gussinyè M.

***EL NIÑO ES EL
PADRE DEL HOMBRE***

LESLIE MACKENZIE 1905